

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. Juli 2002 (18.07.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/055693 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C12N 15/11

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/00152

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Januar 2002 (09.01.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 00 586.5 9. Januar 2001 (09.01.2001) DE
101 55 280.7 26. Oktober 2001 (26.10.2001) DE
101 58 411.3 29. November 2001 (29.11.2001) DE
101 60 151.4 7. Dezember 2001 (07.12.2001) DE

LIMMER, Stephan [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). ROST, Sylvia [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). HADWIGER, Philipp [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).

(74) Anwalt: GASSNER, Wolfgang; Nägelsbachstrasse 49a, 91052 Erlangen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): RIBOPHARMA AG [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).

(72) Erfinder; und

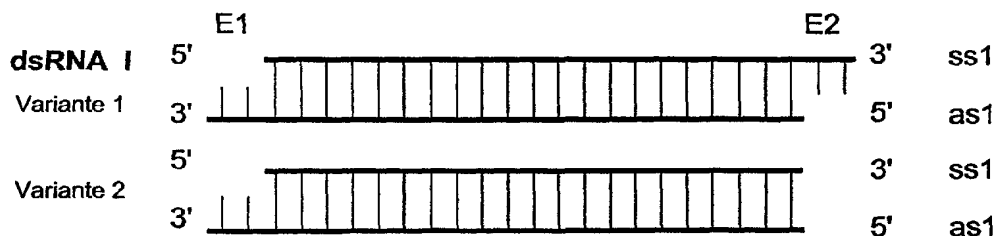
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KREUTZER, Roland [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR INHIBITING THE EXPRESSION OF A TARGET GENE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HEMMUNG DER EXPRESSION EINE ZIELGENS



(57) Abstract: The invention relates to a method for inhibiting the expression of a target gene in a cell, comprising the following steps: introduction of an amount of at least one dual-stranded ribonucleic acid (dsRNA I) which is sufficient to inhibit the expression of the target gene. The dsRNA I has a dual-stranded structure formed by a maximum of 49 successive nucleotide pairs. One strand (as1) or at least one section of the one strand (as1) of the dual-stranded structure is complementary to the sense strand of the target gene. The dsRNA has an overhang on the end (E1) of dsRNA I formed by 1 - 4 nucleotides.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte: Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinanderfolgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinn-Strang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA am einen Ende (E1) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten überhang aufweist.

WO 02/055693 A2



Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens

Die Erfindung betrifft ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens.

5

Aus der WO 99/32619 sowie der WO 00/44895 sind Verfahren zur Hemmung der Expression von medizinisch oder biotechnologisch interessanten Genen mit Hilfe einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA) bekannt. Die bekannten Verfahren sind zwar
10 hoch effektiv. Es besteht gleichwohl das Bedürfnis, deren Effizienz weiter zu steigern.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, die Nachteile nach dem Stand der Technik zu beseitigen. Es sollen insbesondere
15 ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament angegeben werden, mit denen eine noch effizientere Hemmung der Expression eines Zielgens erreichbar ist.

Diese Aufgabe wird durch die Merkmale der Ansprüche 1, 41 und
20 81 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen ergeben sich aus den Merkmalen der Ansprüche 2 bis 40, 42 bis 80 und 82 bis 120.

Mit den erfindungsgemäß beanspruchten Merkmalen wird überraschenderweise eine drastische Erhöhung der Effektivität der
25 Hemmung der Expression eines Zielgens in vitro und in vivo erreicht. Durch die besondere Ausbildung der Enden der dsRNA kann sowohl deren Effizienz bei der Vermittlung der hemmenden Wirkung auf die Expression eines Zielgens als auch deren Stabilität gezielt beeinflusst werden. Durch die Vergrößerung der
30 Stabilität wird die wirksame Konzentration in der Zelle erhöht.

Unter einem "Zielgen" im Sinne der Erfindung wird der DNA-Strang der doppelsträngigen DNA in der Zelle verstanden, welcher komplementär zu einem bei der Transkription als Matritze
35 dienenden DNA-Strang einschließlich aller transkribierten Be-

reiche ist. Bei dem "Zielgen" handelt es sich also im allgemeinen um den Sinnstrang. Der eine Strang bzw. Antisinnstrang (as1) kann komplementär zu einem bei der Expression des Zielgens gebildeten RNA-Transkript oder deren Prozessierungsprodukt, z.B. eine mRNA, sein. Unter "Einführen" wird die Aufnahme in die Zelle verstanden. Die Aufnahme kann durch die Zelle selbst erfolgen; sie kann auch durch Hilfsstoffe oder Hilfsmittel vermittelt werden. Unter einem "Überhang" wird ein endständiger einzelsträngiger Überstand verstanden, welcher nicht nach Watson & Crick gepaarte Nukleotide aufweist. Unter einer "doppelsträngigen Struktur" wird eine Struktur verstanden, bei der die Nukleotide der Einzelstränge im Wesentlichen nach Watson & Crick gepaart sind. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung kann eine doppelsträngige Struktur auch einzelne Fehlpaarungen ("Mismatches") aufweisen.

Nach einer besonders vorteilhaften Ausgestaltung weist die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs bzw. Antisinnstrangs as1 und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs bzw. Sinnstrangs ss1 auf. Die dsRNA I kann auch an einem Ende glatt ausgebildet sein. In diesem Fall befindet sich das glatte Ende vorteilhafterweise auf der Seite der dsRNA I, die das 5'-Ende des einen Strangs (Antisinnstrang; as1). In dieser Ausbildung zeigt die dsRNA I einerseits eine sehr gute Effektivität und andererseits eine hohe Stabilität im lebenden Organismus. Die Effektivität insgesamt in vivo ist hervorragend. Der Überhang ist zweckmäßigerweise aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise aus 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal kann die Effektivität des Verfahrens weiter erhöht werden, wenn zumindest eine entsprechend der erfindungsgemäßen dsRNA I ausgebildete weitere dsRNA II in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs der doppelsträngigen Struktur der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist, und wobei

ein weiterer Strang oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs der doppelsträngigen Struktur der weiteren dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist. Die Hemmung der Expression des Zielgens ist in diesem Fall deutlich gesteigert. Der erste und der zweite Bereich können abschnittsweise überlappen, aneinander grenzen oder auch voneinander beabstandet sein.

Es hat sich weiter als vorteilhaft erwiesen, wenn die dsRNA I und/oder die weitere dsRNA II eine Länge von weniger als 25 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweisen. Als besonders effektiv hat sich eine Länge im Bereich zwischen 19 und 23 Nukleotidpaaren erwiesen. Die Effizienz kann weiter gesteigert werden, wenn an den vorzugsweise aus 19 bis 23 Nukleotidpaaren gebildeten Doppelsträngen einzelsträngige Überhänge von 1 bis 4 Nukleotiden vorhanden sind.

Das Zielgen kann nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal eine der in dem anhängenden Sequenzprotokoll wiedergegebenen Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweisen. Es kann auch aus der folgenden Gruppe ausgewählt sein: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene zur Expression von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierende Molekülen sowie Gene zur Expression des EGF-Rezeptors. Beim Zielgen kann es sich insbesondere um das MDR1-Gen handeln. Es kann in diesem Zusammenhang eine der Sequenzen SQ141 - 173 bestehende bzw. ein aus jeweils zusammengehörenden Antisinn (as)- und Sinnsequenzen (ss) kombinierte dsRNA I/II verwendet werden.

Nach einem weiteren vorteilhaften Ausgestaltungsmerkmal wird die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt.

Das Zielgen wird zweckmäßigerweise in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert. Es kann Bestandteil eines Virus oder Viroids, insbesondere eines humanpathogenen Virus oder Viroids, sein. Das Virus oder Viroid kann auch ein
5 tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid sein.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal ist vorgesehen, dass die ungepaarten Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

10

Zumindest ein Ende der dsRNA I/II kann modifiziert werden, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken. Vorteilhafterweise wird dazu der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht. Die chemische Verknüpfung kann durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-
15 Ionenkoordination gebildet werden. Es hat sich weiter als zweckmäßig und die Stabilität erhöhend erwiesen, wenn die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes gebildet ist. Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen hinsichtlich der chemischen Verknüpfung können den Merkmalen der Ansprüche 24
20 bis 30 entnommen werden, ohne dass es dafür einer näheren Erläuterung bedarf.

20

25

Die dsRNA I/II kann dann besonders einfach in die Zelle eingeschleust werden, wenn sie in micellare Strukturen, vorteil-
30 hafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird. Zum Transport der dsRNA I/II in die Zelle hat es sich auch als vorteilhaft erwiesen, dass diese an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben werden. Das Hüllprotein kann vom Polyomavirus abgelei-
35 tet sein. Das Hüllprotein kann insbesondere das Virus-Protein

1 und/oder das Virus-Protein 2 des Polyomavirus enthalten.
Nach einer weiteren Ausgestaltung ist vorgesehen, dass bei
Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem
Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kap-
sidartigen Gebildes gewandt ist. Ferner ist es von Vorteil,
5 dass der eine Strang der dsRNA I/II (as1/2) zum primären oder
prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
Die Zelle kann eine Vertebratenzelle oder eine menschliche
Zelle sein.

10 Weiterhin hat es sich gezeigt, dass die dsRNA I/II vorteil-
hafterweise bereits in einer Menge von höchstens 5 mg/kg Kör-
pergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Men-
schen, verabreicht werden kann. Bereits in dieser geringen
15 Dosis wird eine ausgezeichnete Effektivität erzielt.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass die dsRNA I/II zur
Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen und dann oral
oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumo-
20 ral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht werden kann.

Erfindungsgemäß ist weiterhin die Verwendung einer doppel-
strängigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expres-
sion eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, wobei die
25 dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander
folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und
wobei ein Strang (Antisinnstrang; as1) oder zumindest ein Ab-
schnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur
komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die
30 dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden
gebildeten Überhang aufweist.

Nach weiterer Maßgabe der Erfindung ist ein Medikament zur
Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgese-
35 hen, enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA
I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausrei-

chenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

Wegen der weiteren vorteilhaften Ausgestaltung der dsRNA I/II wird auf die vorangegangenen Ausführungen verwiesen.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand der Zeichnungen und Ausführungsbeispiele beispielhaft erläutert. Es zeigen:

Fig. 1a, b schematisch eine erste und zweite doppelsträngige RNA und

Fig. 2 schematisch ein Zielgen,

Fig. 3 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (erstes Experiment),

Fig. 4 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (zweites Experiment),

Fig. 5 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (drittes Experiment),

Fig. 6 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (viertes Experiment),

Fig. 7 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in HeLa-S3-Zellen (fünftes Experiment),

5 Fig. 8 fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von NIH/3T3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,

10 Fig. 9 fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von HeLa-S3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw. nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,

15 Fig. 10 gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in Maus-Serum,

Fig. 11 gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in humanem Serum,

20

Fig. 12 gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in Maus-Serum,

Fig. 13 gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in humanem Serum,

25

Fig. 14 gelelektrophoretische Auftrennung von K3 nach Inkubation in Maus-Serum,

30 Fig. 15 gelelektrophoretische Auftrennung von PKC1/2 nach Inkubation in Maus-Serum,

Fig. 16 gelelektrophoretische Auftrennung von S1A/S4B nach Inkubation in humanem Serum,

35

- Fig. 17 gelelektrophoretische Auftrennung von K2 nach
Inkubation in humanem Serum und
- Fig. 18 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an
5 Nieren-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- Fig. 19 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an
Herz-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- 10 Fig. 20 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an
Pankreas-Paraffinschnitten transgener GFP-
Mäuse,
- Fig. 21 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im
15 Plasma,
- Fig. 22 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression in der
Niere,
- 20 Fig. 23 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im
Herz,
- Fig. 24 Western-Blot-Analyse der EGFR-Expression in U-
87 MG Glioblastom-Zellen,
- 25 Fig. 25a Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in
der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die
Zellen nach 74 Stunden geerntet wurden,
- 30 Fig. 25b Quantifizierung der Banden nach Fig. 25a, wo-
bei die Mittelwerte aus zwei Werten darge-
stellt sind,
- Fig. 26a Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in
35 der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die
Zellen nach 48 Stunden geerntet wurden,

Fig. 26b Quantifizierung der Banden nach Fig. 26a, wobei die Mittelwerte aus zwei Werten dargestellt sind,

5

Fig. 27 vergleichende Darstellung einer durchlicht- und fluoreszenzmikroskopischen Aufnahme einer Transfektion mit 175 nM dsRNA (Sequenz R1 in Tabelle 4).

10

Die in den Fig. 1a und 1b schematisch gezeigten doppelsträngigen Ribonukleinsäuren dsRNA I und dsRNA II weisen jeweils ein erstes Ende E1 und ein zweites Ende E2 auf. Die erste und die zweite Ribonukleinsäure dsRNA I/dsRNAII weisen an ihren beiden Enden E1 und E2 einzelsträngige, aus etwa 1 bis 4 ungepaarten Nukleotiden gebildete Abschnitte auf. Es sind zwei mögliche Varianten dargestellt (Variante 1 und 2), wobei Variante 2 ein glattes Ende (E2) aufweist. Das glatte Ende kann jedoch auch in einer weiteren Variante am anderen Ende (E1) liegen.

20

In Fig. 2 ist schematisch ein auf einer DNA befindliches Zielgen gezeigt. Das Zielgen ist durch einen schwarzen Balken kenntlich gemacht. Es weist einen ersten Bereich B1 und einen zweiten Bereich B2 auf.

25

Jeweils der eine Strang der ersten dsRNA I (as1) bzw. der zweiten dsRNA II (as2) ist komplementär zum entsprechenden Bereich B1 bzw. B2 auf dem Zielgen.

30

Die Expression des Zielgens wird dann besonders wirkungsvoll gehemmt, wenn die dsRNA I/dsRNA II an ihren Enden E1, E2 einzelsträngige Abschnitte aufweist. Die einzelsträngigen Abschnitte können sowohl am Strang as1 oder as2 als auch am Gegenstrang (ss1 bzw. ss2) oder am Strang as1, as2 und am Gegenstrang ausgebildet sein.

35

Die Bereiche B1 und B2 können, wie in Fig. 2 gezeigt, von einander beabstandet sein. Sie können aber auch aneinander grenzen oder überlappen.

5

I. Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten:

Es wurden aus Sequenzen des Yellow Fluorescent Proteine (YFP), einer Variante des GFP (Grün-fluoreszierendes Protein) der Alge *Aequoria victoria* abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) hergestellt und zusammen mit einem YFP-kodierenden Plasmid in Fibroblasten mikroinjiziert. Anschließend wurde die Fluoreszenzabnahme gegenüber Zellen ohne dsRNA ausgewertet.

10

Versuchsprotokoll:

Mittels eines RNA-Synthesizer (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen SQ148, 149 und SQ159 ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung mit Hilfe der HPLC. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur. Die so erhaltenen dsRNAs wurden in die Testzellen mikroinjiziert.

20

25

Als Testsystem für diese Zellkultur-Experimente diente die murine Fibroblasten-Zelllinie NIH/3T3, ECACC No. 93061524 (European Collection of Animal Cell Culture). Für die Mikroinjektionen wurde das Plasmid pcDNA-YFP verwendet, das ein 800bp großes Bam HI/Eco RI-YFP-Fragment in den entsprechenden Restriktionsschnittstellen des Vectors pcDNA3 enthält. Die Expression des YFP wurde unter dem Einfluß gleichzeitig mit-transfizierter sequenzhomologer dsRNA untersucht. Die Auswer-

30

35

tung unter dem Fluoreszenzmikroskop erfolgte frühestens 3 Stunden nach Injektion anhand der grünen Fluoreszenz.

Vorbereitung der Zellkulturen:

5 Die Kultivierung der Zellen erfolgte in DMEM mit 4,5 g/l Glucose, 10 % fötalem Kälberserum (FCS), 2 mM L-Glutamin, Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom) im Brutschrank unter 5 % CO₂-Atmosphäre bei 37°C. Die Zellen wurden alle 3 Tage passagiert, um sie in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten. Einen Tag vor der Durchführung der Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/TEDTA, Biochrom) und mit einer Zelldichte von 0,3 x 10⁵ Zellen in beschichteten Petrischalen (CORNING® Cell Culture Dish, 35 mm, Corning Inc., Corning, USA) ausgesät. Die Petrischalen wurden mit 0,2 % Gelatine (Biochrom) für mindestens 30 Minuten bei 37°C inkubiert, einmal mit PBS gewaschen und sofort für die Aussaat der Zellen verwendet. Um ein Wiederfinden individueller Zellen zu ermöglichen, wurden CELLocate Coverslips der Fa. Eppendorf (Square size 55 µm) verwendet.

Mikroinjektion:

Zur Durchführung der Mikroinjektion wurden die Petrischalen ca. 10 Minuten aus dem Brutschrank genommen. Pro Schale und Ansatz wurden ca. 50 Zellen mikroinjiziert (FemtoJet; Mikromanipulator 5171, Eppendorf). Für die Mikroinjektion wurden Glaskapillaren (FemtoTip) der Firma Eppendorf mit einem Spitzeninnendurchmesser von 0,5 µm verwendet. Die Injektionsdauer betrug 0,8 Sekunden und der Druck 30 hPa. Durchgeführt wurden die Mikroinjektionen an einem Olympus IX50 Mikroskop mit Fluoreszenzeinrichtung. Als Injektionspuffer wurde 14 mM NaCl, 3 mM KCl, 10 mM KH₂PO₄, pH 7,0 verwendet, der 0,01 µg/µl pcDNA-YFP enthielt. Zur Überprüfung einer erfolgreichen Mikroinjektion wurde der Injektionslösung jeweils 0,08% (w/v) an Dextran-70000 gekoppeltes Texas-Rot (Molecular Probes, Leiden, Niederlande) zugesetzt. Um die Inhibition der YFP-Expression mit spezifischer dsRNA zu untersuchen, wurden der

Injektionslösung dsRNAs zugegeben: Ansatz 1: 0,1 μ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/149); Ansatz 2: 0,1 μ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/159); Ansatz 3: ohne RNA. Nach der Mikroinjektion wurden die Zellen für mindestens drei weitere
5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Danach wurden die intrazelluläre YFP-Fluoreszenz am Mikroskop ausgewertet: gleichzeitig rot und grün-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, es wird keine Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA beobachtet; bzw. es handelt sich um
10 Kontrollzellen, in die keine dsRNA injiziert wurde; nur rot-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, die dsRNA inhibiert YFP-Expression.

Ergebnisse:

15 Bei einer dsRNA-Konzentration von 0,1 μ M konnte beim Einsatz der dsRNA mit den an beiden 3'-Enden um je zwei Nukleotide überstehenden Einzelstrangbereichen (Sequenzprotokoll SQ148/159) eine merklich erhöhte Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten beobachtet werden im Vergleich zur
20 dsRNA ohne überstehende Einzelstrangenden (Tabelle 1).

Die Verwendung von kurzen, 19-25 Basenpaare enthaltenden, dsRNA-Molekülen mit Überhängen aus wenigen, vorzugsweise 1 bis 3 nicht-basengepaarten, einzelsträngigen Nukleotiden er-
25 möglicht somit eine vergleichsweise stärkere Hemmung der Genexpression in Säugerzellen als die Verwendung von dsRNAs mit derselben Anzahl von Basenpaaren ohne die entsprechenden Einzelstrangüberhänge bei jeweils gleichen RNA-Konzentrationen.

Ansatz	Name	Sequenzprotokoll-Nr.	0.1 μ M
1	S1A/ S1B	SQ148 SQ149	+
2	S1A/ S4B	SQ148 (überstehende Enden) SQ159	+++
3		ohne RNA	-

Tabelle 1: Die Symbole geben den relativen Anteil an nicht oder schwach grün-fluoreszierenden Zellen an (+++ > 90%; ++ 60-90%; + 30-60%; - < 10%).

5

II. Hemmung der Genexpression eines Zielgens in kultivierten HELA-S3-Zellen und Mausfibroblasten durch dsRNA:

10 Die Effektivität der Inhibition der YFP-Expression nach transienter Transfektion eines YFP-codierenden Plasmids auf der Basis der RNA-Interferenz mit dsRNAs läßt sich durch Gestaltung der 3'-Enden und der Länge des basengepaarten Bereichs modulieren.

15

Ausführungsbeispiel:

Zum Wirksamkeitsnachweis der dsRNA bei der spezifischen Inhibition der Genexpression wurden transient transfizierte
 20 NIH/3T3-Zellen (Fibroblasten aus NIH Swiss Mausembryo, ECCAC (European collection of animal cell culture) Nr. 93061524) und HELA-S3 (humane cervikale Karzinomzellen, DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) Nr. ACC 161) verwendet. Für die Transfektion wurde das Plasmid pcDNA-YFP
 25 verwendet, das ein 800 bp großes Bam HI /Eco RI-YFP-Fragment in den entsprechenden Schnittstellen des Vektors pcDNA3 enthält. Aus der Sequenz des gelb-fluoreszierenden Proteins (YFP) abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) wurden herge-

stellt und zusammen mit dem Plasmid pcDNA-YFP transient in die Fibroblasten transfiziert (Die verwendeten spezifischen dsRNAs sind in ihren Antisinn-Strängen komplementär zu entsprechenden Abschnitten der Gensequenzen von sowohl YFP als auch GFP). Nach 48 Stunden wurde die Fluoreszenzabnahme quantifiziert. Als Kontrollen fungierten Zellen, die entweder nur mit pcDNA-YFP oder mit pcDNA-YFP und einer Kontroll-dsRNA (nicht aus der YFP-Sequenz abgeleitet) transfiziert wurden.

10 Versuchsprotokoll:

dsRNA-Synthese:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

Aussaat der Zellen:

Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der NIH/3T3-Zellen und der HELA-S3 erfolgte im Brutschrank (CO₂-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO₂ und gesättigter

Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco`s modified eagle medium, Biochrom), für die Mausfibroblasten, und Ham`s F12 für die HELA-Zellen mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Durchführung der Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/EDTA, Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von $1,0 \times 10^4$ Zellen/Vertiefung in einer 96-Loch-Platte (Multiwell Schalen 96-Well Flachboden, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 150 µl Wachstumsmedium ausgesät.

15

Durchführung der transienten Transfektion:

Die Transfektion wurde mit Lipofectamine PlusTM Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers durchgeführt. Pro Well wurden 0,15 µg pcDNA-YFP-Plasmid eingesetzt. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug 60 µl. Es wurden jeweils 3-fach-Proben angesetzt. Die Plasmid-DNA wurde zuerst zusammen mit der dsRNA komplexiert. Dazu wurde die Plasmid-DNA und die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt und pro 0,1 µg Plasmid-DNA 1 µl PLUS Reagent eingesetzt (in einem Volumen von 10 µl) und nach dem Mischen für 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Während der Inkubation wurde pro 0,1 µg Plasmid-DNA 0,5 µl Lipofectamine in insgesamt 10 µl serumfreiem Medium verdünnt, gut gemischt, zu dem Plasmid/dsRNA/PLUS-Gemisch zugegeben und nochmals 15 Minuten inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 200 µl serumfreiem Medium gewaschen und danach mit 40 µl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 20 µl DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine pro

Well wurden die Zellen für 2,5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Anschließend wurden die Zellen nach der Inkubation 1 x mit 200 µl Wachstumsmedium gewaschen und für 24 Stunden bis zur Detektion der Fluoreszenz in 200 µl Wachstumsmedium im Brutschrank inkubiert.

Detektion der Fluoreszenz:

24 Stunden nach dem letzten Mediumwechsel wurde die Fluoreszenz der Zellen am Fluoreszenz-Mikroskop (IX50-S8F2, Fluoreszenz-Einheit U-ULS100Hg, Brenner U-RFL-T200, Olympus) mit einer USH-I02D-Quecksilber-Lampe (USHIO Inc., Tokyo, Japan), ausgestattet mit einem WIB-Fluoreszenz-Würfel und einer digitalen CCD-Kamera (Orca IIm, Hamamatsu) und C4742-95 Kamera-Controller) photographiert. Die Auswertung der Fluoreszenzaufnahmen erfolgte mit der analysis-Software 3.1 (Soft Imaging System GmbH, Deutschland). Um die YFP-Fluoreszenz in Relation zur Zelldichte zu setzen, wurde eine Zellkernfärbung (Hoechst-Staining) durchgeführt. Dazu wurden die Zellen in 100 µl Methycarnoy (75% Methanol, 25% Eisessig) zuerst für 5 und danach nochmals für 10 Minuten in Methycarnoy fixiert. Nach dem Lufttrocknen wurden die fixierten Zellen für 30 Minuten im Dunkeln mit 100 µl pro Well Hoechst-Farbstoff (75 ng/ml) inkubiert. Nach 2maligem Waschen mit PBS (PBS Dulbecco w/o Ca²⁺, Mg²⁺, Biochrom) wurden die Hoechst-gefärbten Zellen unter dem Fluoreszenz-Mikroskop (Olympus, WU-Fluoreszenz-Würfel für Hoechst) photographiert.

In den Fig. 3 bis 9 sind die Ergebnisse zur Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA in kultivierten Zellen zusammengefasst:

In Fig. 3, 4, 5 und 6 sind die Effekte von YFP-spezifischen dsRNAs und von Kontroll-dsRNAs auf die YFP-Expression in NIH/3T3-Mausfibroblasten nach transienter Transfektion zusammengefasst. Die Experimente wurden wie im Versuchsprotokoll

beschrieben durchgeführt. Die Konzentration der dsRNA bezieht sich auf die Konzentration im Medium während der Transfektionsreaktion. Die Bezeichnungen für die dsRNAs sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Dargestellt ist die relative Fluoreszenz pro Bildausschnitt in Flächenprozent. Pro Well wurden 3 verschiedene Bildausschnitte ausgewertet. Die Mittelwerte ergeben sich aus den 3-fach-Ansätzen.

In den Fig. 7 und 9 ist die spezifische Inhibition der YFP-Genexpression durch dsRNAs in HELA-S3-Zellen dargestellt.

In Fig. 7 ist die hemmende Wirkung unterschiedlich gestalteter dsRNA-Konstrukte (Tabelle 2) in verschiedenen Konzentrationen auf die Expression von YFP in HeLa-Zellen dargestellt. Fig. 8 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten NIH/3T3-Mausfibroblasten ohne dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

8A: YFP-Kontrolle

8B: S1, 10 nM

8C: S4, 10 nM

8D: S7, 10 nM

8E: S7/S11, 1 nM

8F: S7/S12, 1 nM

Fig. 9 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten HELA-S3-Zellen ohne dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

9A: K2-Kontrolle, 10 nM

9B: S1, 10 nM

9C: S4, 10 nM

9D: S7, 10 nM

9E: S7/11, 1 nM

9F: S7/12, 1 nM

9G: S1A/S4B, 10 nM

9H: YFP-Kontrolle

Ergebnisse:

- 5 Fig. 3 zeigt, dass die YFP-Expression nach transienter
Kotransfektion von Mausfibroblasten mit dem YFP-Plasmid und
spezifisch gegen die YFP-Sequenz gerichteten dsRNAs dann be-
sonders wirkungsvoll gehemmt wird, wenn die 3'-Enden der 22
und 19 Basenpaare enthaltenden Bereiche der dsRNAs einzel-
10 strängige Abschnitte von 2 Nukleotiden (nt) aufweisen. Wäh-
rend die dsRNA S1 mit glatten 3'-Enden bei einer Konzentrati-
on von 1 nM (bezogen auf die Konzentration im Zellkultur-
Medium während der Durchführung der Transfektion) keine inhi-
bitorischen Effekte auf die YFP-Expression zeigt, inhibieren
15 die dsRNAs S7 (19 Nukleotidpaare) und S4 (22 Nukleotidpaare)
mit jeweils 2nt Überhängen an beiden 3'-Enden die YFP-
Expression um 50 bzw. um 70% im Vergleich zu den entsprechen-
den Kontroll-dsRNAs K3 und K2. Bei einer Konzentration von 10
nM inhibiert die als S1 bezeichnete dsRNA mit glatten Enden
20 die YFP-Expression um ~65%, während die Inhibition der YFP-
Expression durch die S4 dsRNA ~93% beträgt (Fig. 4). Der in-
hibitorische Effekt der mit S4 und S7 bezeichneten dsRNAs ist
konzentrationsabhängig (Fig. 3 und 4, siehe auch Fig. 7).
- 25 Fig. 4 zeigt, dass für die effiziente Unterdrückung der YFP-
Genexpression die einzelsträngige Ausbildung nicht an beiden
3'-Enden (auf Sinn- und Antisinn-Strang) notwendig ist. Um
eine möglichst effektive Inhibition der YFP-Expression zu er-
reichen, ist lediglich der 2nt-Überhang am 3'-Ende auf dem
30 Antisinn-Strang notwendig. So liegt die Inhibition der YFP-
Expression bei einer Konzentration von 1 nM bei den beiden
dsRNAs S4 (mit 2nt-Überhängen auf beiden 3'-Enden) und
S1A/S4B (mit einem 2nt-Überhang auf dem 3'-Ende des Antisinn-
Stranges) bei ~70%. Befindet sich dagegen der 2nt-Überhang

auf dem 3'-Ende des Sinn-Stranges (und das 3'-Ende des Antisinn-Stranges trägt keinen einzelsträngigen Bereich), so liegt die Inhibition der YFP-Genexpression lediglich bei 50%. Analog ist die Inhibition bei höheren Konzentrationen deutlich besser, wenn mindestens das 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2nt-Überhang trägt.

Eine deutlichere Hemmung der YFP-Expression wird erreicht, wenn der basengepaarte Bereich 21 Nukleotid-Paare statt 22 (S1 und S4), 20 (S13 bzw. S13/14) oder 19 (S7) umfasst (Fig. 5, 6 und 7). So beträgt die Inhibition der YFP-Expression durch S1 (22 Basenpaarungen mit glatten Enden) in einer Konzentration von 5 nM ~40%, während die Inhibition durch S7/S12 (21 Basenpaarungen mit glatten Enden), ebenfalls mit 5 nM bei ~92% liegt. Weist die dsRNA mit 21 Basenpaarungen noch einen 2nt-Überhang am Antisinnstrang-3'-Ende (S7/S11) auf, so liegt die Inhibition bei ~ 97% (verglichen mit ~73% Inhibition durch S4 und ~70% Inhibition durch S7).

III. Untersuchung der Serumstabilität der doppelsträngigen RNA (dsRNA):

Ziel ist es, die in den Zellkulturen gefundene Effektivität der durch dsRNAs vermittelten Hemmung der Genexpression von Zielgenen für den Einsatz *in vivo* zu steigern. Dies wird durch eine verbesserte Stabilität der dsRNAs im Serum und durch eine daraus resultierende verlängerte Verweilzeit des Moleküls im Kreislauf bzw. die damit verbundenen erhöhte-wirksame- Konzentration des funktionellen Moleküls erreicht.

Ausführungsbeispiel:

Die Serumstabilität der die GFP-Expression hemmenden dsRNAs wurde *ex vivo* in murinem und humanem Serum getestet.

Versuchsprotokoll:

5

Die Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum mit der entsprechenden dsRNA erfolgte bei 37°C. Es wurden je 85 µl Serum mit 15 µl 100µM dsRNA inkubiert. Nach bestimmten Inkubationszeiten (30 min, 1h, 2h, 4h, 8h, 12h, 24h) wurden die Proben
10 bei -80°C eingefroren. Als Kontrolle wurde dsRNA ohne Serum (+85 µl ddH₂O) und dsRNA mit Serum zum Zeitpunkt 0 verwendet.

Für die Isolierung der dsRNA aus dem Inkubationsansatz, die auf Eis erfolgte, wurden jeweils 400 µl 0,1% SDS zu den Ansätzen gegeben und diese einer Phenolextraktion unterzogen:
15 Pro Ansatz wurden 500 µl Phenol : Chloroform : Isoamylalkohol (IAA, 25:24:1, Roti®-Phenol, Roth, Karlsruhe) zugegeben und für 30 sec auf höchster Stufe gevortext (Vortex Genie-2; Scientific Industries). Nach 10minütiger Inkubation auf Eis
20 erfolgte die Phasentrennung durch Zentrifugation bei 12.000xg, 4°C, für 10 min (Sigma 3K30, Rotor 12131-H). Die obere wässrige Phase (ca. 200 µl) wurde abgenommen und zuerst einem DNase I- und danach einem Proteinase K - Verdau unterzogen: Zugabe von 20 µl 10xfach DNaseI-Puffer (100 mM Tris,
25 pH 7,5, 25 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂) und 10 U DNase I (D7291, Sigma-Aldrich), 30 min Inkubation bei 37°C, erneute Zugabe von 6 U DNase I und Inkubation für weitere 20 min bei 37°C, Zugabe von 5 µl Proteinase K (20 mg/ml, 04-1075, Peqlab, Deutschland) und 30 min Inkubation bei 37°C. Danach wurde ei-
30 ne Phenolextraktion durchgeführt. Dazu wurde 500 µl Phenol : Chloroform : IAA (25:24:1) zugegeben, 30 sec auf höchster Stufe gevortext, 10 min bei 12.000xg, 4°C, zentrifugiert, der Überstand abgenommen und nacheinander mit 40 µl 3 M Na-Ac (Natriumacetat), pH 5,2, und 1 ml 100% EtOH versetzt, dazwi-

schen gut gemischt und für mindestens 1 h bei -80°C gefällt. Das Präzipitat wurde durch Zentrifugation bei $12.000\times g$ für 30 min und 4°C pelletiert, mit 70% EtOH gewaschen und erneut zentrifugiert (10 min, $12.000\times g$, 4°C). Das luftgetrocknete Pellet wurde in 30 μl RNA-Gelauftragspuffer (7 M Harnstoff, 1 x TBE (0,09 M Tris-Borat, 0,002 M EDTA (Ethyldiamintetraacetat), 0,02% (w/v) Bromphenolblau, 0,02% (w/v) Xylencyanol) aufgenommen und bis zum Gelauftrag bei -20°C gelagert.

10 Zur Charakterisierung der dsRNA wurde eine analytische, denaturierende Polyacrylamid-Gelelektrophorese (analytische PAGE) durchgeführt. Die Harnstoffgele wurden kurz vor dem Lauf hergestellt: 7M Harnstoff (21g) wurde in 25 ml 40% wässrige Acrylamid/Bisacrylamid Stammlösung (Rotiphorese-Gel, A515.1, 15 Roth) und 5 ml 10 x TBE (108 g Tris, 55 g Borsäure, 9,3 g EDTA pro L Aqua dest.) unter Rühren gelöst und auf 50 ml mit Aqua dest. aufgefüllt. Kurz vor dem Gießen wurden 50 μl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin) und 500 μl 10% APS (Ammoniumperoxidisulfat) zugesetzt. Nach dem Auspolymerisieren 20 wurde das Gel in eine vertikale Elektrophorese-Apparatur (Merck, Darmstadt) eingesetzt und ein Vorlauf für 30 min bei konstant 40 mA Stromstärke durchgeführt. Als Laufpuffer wurde 1 x TBE-Puffer verwendet. Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die RNA-Proben für 5 min bei 100°C erhitzt, auf Eis abgekühlt 25 und für 20 sec in einer Tischzentrifuge (Eppendorf, minispin) abzentrifugiert. Es wurden je 15 μl auf das Gel aufgetragen. Der Lauf erfolgte für ca. 2h bei einem konstanten Stromfluß von 40 mA. Nach dem Lauf wurde das Gel 30 min bei RT (Raumtemperatur) mit Stains all-Färbelösung (20 ml Stains all 30 Stammlösung (200 mg Stains all in 200 ml Formamid gelöst) mit 200 ml Aqua dest. und 180 ml Formamid versetzt) gefärbt und die Hintergrundfärbung danach durch Spülen in Aqua dest. für 45 min entfernt. Die Gele wurden mit dem Photodokumentationssystem Image Master VDS von Pharmacia photographiert.

Die Fig. 10 bis 17 zeigen die Serumstabilität der dsRNA nach Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum und nachfolgender elektrophoretischer Auftrennung im 20%igem 7M Harnstoffgel.

5 **Fig. 10: Inkubation von S1 (0-22-0) in Maus-Serum**

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. zum Zeitpunkt 0
3. für 30 Minuten
4. für 1 Stunde
- 10 5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 12 Stunden
8. 2 μ l 100 μ M S1 ohne Inkubation
- S1A) Sinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1A)
- 15 S1B) Antisinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1B)

Fig. 11: Inkubation von S1 (0-22-0) in humanem Serum

1. 2 μ l 100 μ M S1 unbehandelt (ohne Inkubation)
2. für 30 Minuten
3. für 2 Stunden
- 20 4. für 4 Stunden
5. für 6 Stunden
6. für 8 Stunden
7. für 12 Stunden
8. für 24 Stunden
- 25 S1A) Sinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1A)
- S1B) Antisinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1B)

Fig. 12: Inkubation von S7 (2-19-2) in Maus-Serum

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. für 30 Minuten
- 30 3. für 4 Stunden
4. für 12 Stunden

Fig. 13: Inkubation von S7 (2-19-2) in humanem Serum

1. Sinnstrang S7 (10 μ l 20 μ M S7A)

2. Antisinnstrang S7 (10 μ l 20 μ M S7B)
3. für 30 Minuten
4. für 1 Stunde
5. für 2 Stunden
- 5 6. für 4 Stunden
7. für 6 Stunden
8. für 12 Stunden
9. für 24 Stunden
10. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)

10 **Fig. 14: Inkubation von K3 (2-19-2) in Maus-Serum**

1. Sinnstrang K3 (10 μ l 20 μ M K3A)
2. Antisinnstrang K3 (10 μ l 20 μ M K3B)
3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
4. zum Zeitpunkt 0 (mit Serum)
- 15 5. für 30 Minuten
6. für 1 Stunde
7. für 2 Stunden
8. für 4 Stunden
9. für 12 Stunden

20 **Fig. 15: Inkubation von PKC1/2 (0-22-2) in Maus-Serum**

1. für 30 Minuten
2. für 1 Stunde
3. für 2 Stunden
4. für 4 Stunden
- 25 5. für 12 Stunden
6. 2 μ l 100 μ M PKC1/2 (unbehandelt)

Fig. 16: Inkubation von S1A/S4B (0-22-2) in humanem Serum

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. für 24 Stunden
- 30 3. für 12 Stunden
4. für 8 Stunden
5. für 6 Stunden
6. für 4 Stunden

7. für 2 Stunden
8. für 30 Minuten
9. Sinnstrang S1A (10 μ l 20 μ M S1A)
10. Antisinnstrang S4B (10 μ l 20 μ M S4B)

5 **Fig. 17: Inkubation von K2 (2-22-2) in humanem Serum**

1. Sinnstrang K2 (10 μ l 20 μ M K2A)
2. Antisinnstrang K2 (10 μ l 20 μ M K2B)
3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
4. für 30 Minuten
- 10 5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 6 Stunden
8. für 8 Stunden
9. für 12 Stunden
- 15 10. für 24 Stunden

Ergebnisse:

dsRNAs ohne einzelsträngige Bereiche an den 3'-Enden sind im
20 Serum sowohl von Mensch und Maus wesentlich stabiler als
dsRNAs mit einzelsträngigen 2nt-Überhängen an den 3'-Enden
(Fig. 10 bis 14 und 17). Nach 12 bzw. 24 Stunden Inkubation
von S1 in murinem bzw. humanem Serum ist noch immer eine Ban-
de in der ursprünglichen Größe fast vollständig erhalten. Da-
25 gegen nimmt bei dsRNAs mit 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden
die Stabilität in humanem als auch im murinen Serum deutlich
ab. Bereits nach 4 Stunden Inkubation von S7 (Fig. 12 und 13)
oder K3 (Fig. 14) ist keine Bande in der Originalgröße mehr
detektierbar.

30

Um die Stabilität von dsRNA im Serum zu erhöhen, ist es aus-
reichend, wenn die dsRNA ein glattes Ende besitzt. Im Maus-
Serum ist nach 4 Stunden Inkubation (Fig. 15, Bahn 4) die

Bande in der Originalgröße kaum abgebaut im Vergleich zu S7 (nach 4 Stunden vollständiger Abbau; Fig. 12, Bahn 3).

Als optimaler Kompromiß hinsichtlich der biologischen Wirksamkeit von dsRNA kann die Verwendung von dsRNA mit einem glatten Ende und einem einzelsträngigem Bereich von 2 Nukleotiden angesehen werden, wobei sich der einzelsträngige Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges befinden sollte.

10 Die hier verwendeten Sequenzen sind aus der nachstehenden Tabelle 2 und den Sequenzprotokollen SQ148-151 und 153-167 ersichtlich.

Name	Sequenz- proto- koll-Nr.	dsRNA-Sequenz	
S1	SQ148 SQ149	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUC -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	0-22-0
S7	SQ150 SQ151	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUG -5'	2-19-2
K1	SQ153 SQ154	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3' (B) 3'- UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	0-22-0
K3	SQ155 SQ156	(A) 5'- GAUGAGGAUCGUUUCGCAUGA -3' (B) 3'- UCCUACUCCUAGCAAAGCGUA -5'	2-19-2
K2	SQ157 SQ158	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3' (B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	2-22-2
S1A/ S4B	SQ148 SQ159	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUC -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	0-22-2

PKC 1/2	SQ160	(A)	5'- CUUCUCCGCCUCACACCGCUGCAA -3'	2-22-0
	SQ161	(B)	3'- GAAGAGGCGGAGUGUGGCGACG -5'	
S7/S12	SQ150	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3'	0-21-0
	SQ162	(B)	3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5'	
S7/S11	SQ150	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3'	0-21-2
	SQ163	(B)	3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5'	
S13	SQ164	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACU -3'	0-20-2
	SQ165	(B)	3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5'	
S13/14	SQ164	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACU -3'	0-20-0
	SQ166	(B)	3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5'	
S4	SQ167	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUCUU -3'	2-22-2
	SQ159	(B)	3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	
K1A/ K2B	SQ153	(A)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3'	0-22-2
	SQ158	(B)	3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	
K1B/ K2A	SQ154	(A)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3'	2-22-0
	SQ157	(B)	3'- UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	
S1B/ S4A	SQ149	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUCUU -3'	2-22-0
	SQ167	(B)	3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	

Tabelle 2

IV. In vivo-Studie:

5

Es wurde „GFP-Labormäusen“, die das Grün-fluoreszierende Protein (GFP) in allen Proteinbiosynthese betreibenden Zellen exprimieren, doppelsträngige RNA (dsRNA), die aus der GFP-Sequenz abgeleitet wurde, bzw. unspezifische dsRNA intravenös in die Schwanzvene injiziert. Am Versuchsende wurden die Tie-

10

re getötet und die GFP-Expression in Gewebeschnitten und im Plasma analysiert.

Versuchsprotokoll:

5

Synthese der dsRNA:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Als Säulen wurden NucleoPac PA-100, 9x250 mm der Fa. Dionex, verwendet; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

Versuchstierhaltung und Versuchsdurchführung:

Es wurde der transgene Labormausstamm TgN(GFPU)5Nagy (The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME, USA) verwendet, der GFP (mit einem beta-Aktin-Promotor und einem CMV intermediate early enhancer) in allen bisher untersuchten Zellen exprimiert (Hadjantonakis AK et al., 1993, Mech. Dev. 76: 79-90; Hadjantonakis AK et al., 1998 Nature Genetics 19: 220-222). GFP-transgene Mäuse lassen sich eindeutig anhand der Fluoreszenz (mit einer UV-Handlampe) von den entsprechenden Wildtypen (WT) unterscheiden. Für die Zucht wurde jeweils der entsprechende WT mit einem heterozygotem GFP-Typ verpaart.

Die Versuchsdurchführung erfolgte gemäß den deutschen Tier-
schutzbestimmungen. Die Tiere wurden unter kontrollierten Um-
weltbedingungen in Gruppen von 3-5 Tieren in Typ III Makro-
lon-Käfigen der Fa. Ehret, Emmendingen, bei einer konstanten
5 Temperatur von 22°C und einem Hell-Dunkel-Rhythmus von 12h
gehalten. Als Sägemehleinstreu wurde Weichholzgranulat 8/15
der Fa. Altromin, Lage, verwendet. Die Tiere erhielten Lei-
tungswasser und Standardfutter Altromin 1324 pelletiert (Al-
tromin) ad libitum.

10 Für die Versuchsdurchführung wurden die heterozygoten GFP-
Tiere zu je 3 Tieren gruppenweise in Käfigen wie oben be-
schrieben gehalten. Die Injektionen der dsRNA-Lösung erfolg-
ten intravenös (i.v.) in die Schwanzvene im 12h-Turnus (zwi-
15 schen 5³⁰ und 7⁰⁰ sowie zwischen 17³⁰ und 19⁰⁰ Uhr) über 5 Tage
hinweg. Das Injektionsvolumen betrug 60 µl pro 10 g Körperge-
wicht und die Dosis betrug 2,5 mg dsRNA bzw. 50 µg pro kg
Körpergewicht. Die Einteilung in die Gruppen war wie folgt:

- 20 Gruppe A: PBS (phosphate buffered saline) je 60 µl pro
 10 g Körpergewicht,
- Gruppe B: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer unspezifi-
 schen Kontroll-dsRNA (K1-Kontrolle mit glatten
25 Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nu-
 kleotidpaaren),
- Gruppe C: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer weiteren un-
 spezifischen Kontroll-dsRNA (K3-Kontrolle mit
30 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden und einem
 Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren),
- Gruppe D: 2,5 mg pro kg Körpergewicht dsRNA (spezifisch
 gegen GFP gerichtet, im weiteren als S1 be-

zeichnet, mit glatten Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nukleotidpaaren),

- 5 Gruppe E: 2,5 mg dsRNA pro kg Körpergewicht (spezifisch gegen GFP gerichtet, im Weiteren als S7 bezeichnet, mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren)
- 10 Gruppe F: 50 µg S1-dsRNA pro kg Körpergewicht (also 1/50 der Dosis der Gruppe D).

Nach der letzten Injektion von insgesamt 10 Injektionen wurden die Tiere nach 14-20h getötet und Organe und Blut wie beschrieben entnommen.

15

Organentnahme:

Sofort nach dem Töten der Tiere durch CO₂-Inhalation wurden Blut und verschiedene Organe entnommen (Thymus, Lunge, Herz, Milz, Magen, Darm, Pankreas, Gehirn, Niere und Leber). Die Organe wurden kurz in kaltem, sterilem PBS gespült und mit einem sterilen Skalpell zerteilt. Ein Teil wurde für immunhistochemische Färbungen in Methyl Carnoys (MC, 60% Methanol, 30% Chloroform, 10% Eisessig) für 24h fixiert, ein Teil für Gefrierschnitte und für Proteinisolierungen sofort in flüssigem Stickstoff schockgefroren und bei -80°C gelagert und ein weiterer, kleinerer Teil wurde für RNA-Isolierungen in RNAeasy-Protect (Qiagen) bei -80°C eingefroren. Das Blut wurde sofort nach der Entnahme 30 min auf Eis gehalten, gemixt, 5 min bei 2000 rpm (Mini spin, Eppendorf) zentrifugiert, der Überstand abgenommen und bei -80°C gelagert (hier als Plasma bezeichnet).

20

25

30

Prozessieren der Biopsien:

Nach 24h Fixierung der Gewebe in MC wurden die Gewebestücke in einer aufsteigenden Alkoholreihe bei RT (Raumtemperatur) dehydriert: je 40 min 70% Methanol, 80% Methanol, 2 x 96% Methanol und 3 x 100% Isopropanol. Danach wurden die Gewebe
5 in 100% Isopropanol auf 60°C im Brutschrank erwärmt, nachfolgend für 1h in einem Isopropanol/Paraffin-Gemisch bei 60°C und 3 x für 2h in Paraffin inkubiert und sodann in Paraffin eingebettet. Für Immunperoxidase-Färbungen wurden mit einem Rotationsmikrotom (Leica) Gewebeschnitte von 3 µm Schnittdicke angefertigt, auf Objektträger (Superfrost, Vogel) aufgezogen und für 30 min bei 60°C im Brutschrank inkubiert.
10

Immunperoxidase-Färbung gegen GFP:

Die Schnitte wurden 3 x 5 min in Xylol deparaffiniert, in einer absteigenden Alkoholreihe (3 x 3 min 100% Ethanol, 2 x 2 min 95% Ethanol) rehydriert und danach 20 min in 3% H₂O₂/Methanol zum Blocken endogener Peroxidasen inkubiert. Alle Inkubationsschritte wurden im Folgenden in einer feuchten Kammer durchgeführt. Nach 3 x 3 min Waschen mit PBS wurde
15 mit dem 1. Antikörper (goat anti-GFP, sc-5384, Santa Cruz Biotechnology) 1:500 in 1% BSA/PBS über Nacht bei 4°C inkubiert. Die Inkubation mit dem biotinyliertem Sekundärantikörper (donkey anti-goat; Santa Cruz Biotechnology; 1:2000 Verdünnung) erfolgte für 30 min bei RT, danach wurde für 30 min
20 mit Avidin D Peroxidase (1:2000-Verdünnung, Vector Laboratories) inkubiert. Nach jeder Antikörperinkubation wurden die Schnitte 3 x 3 min in PBS gewaschen und Pufferreste mit Zellstoff von den Schnitten entfernt. Alle Antikörper wurden in 1% Rinderserumalbumin (BSA)/PBS verdünnt. Die Färbung mit
25 3,3'-Diaminobenzidin (DAB) wurde mit dem DAB Substrat Kit (Vector Laboratories) nach Herstellerangaben durchgeführt. Als nukleäre Gegenfärbung wurde Hämatoxylin III nach Gill (Merck) verwendet. Nach der Dehydrierung in einer aufsteigenden Alkoholreihe und 3 x 5 min Xylol wurden die Schnitte mit
30

Entellan (Merck) eingedeckt. Die mikroskopische Auswertung der Färbung erfolgte mit dem IX50 Mikroskop von Olympus, ausgestattet mit einer CCD-Camera (Hamamatsu).

5 Proteinisolierung aus Gewebestücken:

Zu den noch gefrorenen Gewebestücken wurden jeweils 800 µl Isolierungspuffer (50 mM HEPES, pH 7,5; 150 mM NaCl; 1 mM EDTA; 2,5 mM EGTA; 10% Glycerol; 0,1% Tween; 1 mM DTT; 10 mM β-Glycerol-Phosphat; 1 mM NaF; 0,1 mM Na₃VO₄ mit einer Protease-Inhibitor-Tablette „Complete“ von Roche) zugegeben und
10 2 x 30 Sekunden mit einem Ultraturrax (DIAX 900, Dispergierwerkzeug 6G, Heidolph) homogenisiert, dazwischen auf Eis abgekühlt. Nach 30 Minuten Inkubation auf Eis wurde gemischt und für 20 Minuten bei 10.000xg, 4°C, zentrifugiert (3K30,
15 Sigma). Der Überstand wurde erneut 10 Minuten auf Eis inkubiert, gemischt und 20 Minuten bei 15.000xg, 4°C, zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford, 1976, modifiziert nach Zor & Selinger, 1996, mit dem Roti-Nanoquant-System von Roth nach den Angaben des Herstellers durchgeführt. Für die Protein-Eichgerade wurde BSA
20 (bovines Serumalbumin) in Konzentrationen von 10 bis 100 µg/ml eingesetzt.

SDS-Gelelektrophorese:

25 Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 15% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-685, 1970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke
30 gegossen: 7,5 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1,5 M Tris/HCl, pH 8,4, 150 µl 10% SDS, 3,3 ml Aqua bidest., 250 µl Ammoniumpersulfat (10%), 9 µl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1%

SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83 μ l Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630 μ l 1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50 μ l 10% SDS, 50 μ l 10% Ammoniumpersulfat, 5 μ l TEMED.

5

Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die Proteine mit einer entsprechenden Menge an 4fach Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreitol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min im Heizblock bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurde die gleichen Plasma- bzw. Proteinmengen eingesetzt (je 3 μ l Plasma bzw. 25 μ g Gesamtprotein). Die Elektrophorese erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längenstandard wurde der Proteingelmarker von Bio-Rad (Kaleidoscope Prestained Standard) verwendet.

Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidendifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semidry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,8 mA/cm² für 1,5 h. Als Transferpuffer wurde ein Tris/Glycin-Puffer eingesetzt (39 mM Glycin, 46 mM Tris, 0,1 % SDS und 20% Methanol). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig). Zum Absättigen unspezifischer Bindungen wurde die Blotmembran nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde je dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nachfolgenden Antikörperinkubationen und Waschschrte erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (goat anti-GFP, sc-5384, San-

ta Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1:1000 erfolgte für 1h bei RT. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1 : 10.000 inkubiert. Die Detektion erfolgte mit dem ECL-System von Amersham nach den Angaben des Herstellers.

In den Fig. 18 bis 20 ist die Inhibition der GFP-Expression nach intravenöser Injektion von spezifisch gegen GFP gerichteter dsRNA mit Immunperoxidase-Färbungen gegen GFP an 3 µm Paraffinschnitten dargestellt. Im Versuchsverlauf wurde gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem doppelsträngigen Bereich von 22 Nukleotid-(nt)paaren ohne Überhänge an den 3'-Enden (D) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (B) sowie spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden (E) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (C) im 12 Stunden-Turnus über 5 Tage hinweg appliziert. (F) erhielt 1/50 der Dosis von Gruppe D. Als weitere Kontrolle wurden Tiere ohne dsRNA-Gabe (A) bzw. WT-Tiere untersucht. Die Fig. 18 zeigt die Inhibition der GFP-Expression in Nierenschnitten, Fig. 19 in Herz- und Fig. 20 in Pankreasgewebe. In den Fig. 21 bis 23 sind Western Blot-Analysen der GFP-Expression in Plasma und Geweben dargestellt. In der Fig. 21 ist die Inhibition der GFP-Expression im Plasma, in Fig. 22 in der Niere und in Fig. 23 in Herz gezeigt. In Fig. 23 sind Gesamtproteinisolate aus verschiedenen Tieren aufgetragen. Es wurden jeweils gleiche Gesamtproteinmengen pro Bahn aufgetragen. In den Tieren, denen unspezifische Kontroll-dsRNA verabreicht wurde (Tiere der Gruppen B und C), ist die GFP-Expression gegenüber Tieren, die keinerlei dsRNA erhielten, nicht reduziert. Tiere, die spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden

beider Stränge und einen 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich erhielten, zeigten eine signifikant inhibierte GFP-Expression in den untersuchten Geweben (Herz, Niere, Pankreas und Blut), verglichen mit unbehandelten Tieren (Fig. 18 bis 23). Bei den Tieren der Gruppen D und F, denen spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit glatten Enden und einem 22 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich appliziert wurde, zeigten nur jene Tiere, die die dsRNA in einer Dosis von 50 µg/kg Körpergewicht pro Tag erhielten, eine spezifische Inhibition der GFP-Expression, die allerdings weniger deutlich ausgeprägt war als die der Tiere in Gruppe E.

Die zusammenfassende Auswertung von GFP-Inhibition in den Gewebeschnitten und im Western Blot ergibt, dass die Inhibition der GFP-Expression im Blut und in der Niere am stärksten ist (Fig. 18, 21 und 22).

V. Hemmung der Genexpression des EGF-Rezeptors mit dsRNA als therapeutischer Ansatz bei Krebsformen mit EGFR-Überexpression oder EGFR-induzierter Proliferation:

Der Epidermal Growth Factor (=EGF)-Rezeptor (=EGFR) gehört zu den Rezeptor-Tyrosinkinasen, transmembranen Proteinen mit einer intrinsischen Tyrosinkinase-Aktivität, die an der Kontrolle einer Reihe von zellulären Prozessen wie Zellwachstum, Zelldifferenzierungen, migratorischen Prozessen oder der Zellvitalität beteiligt sind (Übersicht in: Van der Geer et al. 1994). Die Familie der EGFR besteht aus 4 Mitgliedern, EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) und HER4 (ErbB4) mit einer transmembranen Domäne, einer cysteinreichen extrazellulären Domäne und einer intrazellulären katalytischen Domäne. Die Sequenz des EGFR, einem 170 kDa Protein, ist seit 1984 bekannt (Ullrich et al., 1984).

Aktiviert wird der EGFR durch Peptid-Wachstumsfaktoren wie EGF, TGF α (transforming growth factor), Amphiregulin, Beta-cellulin, HB-EGF (heparin-binding EGF-like growth factor) und Neureguline. Ligandenbindung induziert die Bildung von Homo- oder Heterodimeren mit nachfolgender Autophosphorylierung zytoplasmatischer Tyrosine (Ullrich & Schlessinger, 1990; Alroy & Yarden, 1997). Die phosphorylierten Aminosäuren bilden die Bindungsstellen für eine Vielzahl von Proteinen, die an den proximalen Schritten der Signalweiterleitung in einem komplexen Netzwerk beteiligt sind. Der EGFR ist an den verschiedensten Tumorerkrankungen beteiligt und damit ein geeignetes Target für therapeutische Ansätze (Huang & Harari, 1999). Die Mechanismen, die zu einer aberranten EGFR-Aktivierung führen, können auf Überexpression, Amplifikation, konstitutiver Aktivierung mutanter Rezeptor-Formen oder auto-krinen Loops beruhen (Voldborg et al., 1997). Eine Überexpression des EGFR wurde für eine Reihe von Tumoren beschrieben, wie z.B. Brustkrebs (Walker & Dearing, 1999), Nicht-Klein-Lungenkarzinom (Fontanini et al., 1998), Pankreaskarzinom, Kolonkarzinom (Salomon et al., 1995) und Glioblastomen (Rieske et al., 1998). Insbesondere für maligne Glioblastome sind bisher keine effizienten und spezifischen Therapeutika verfügbar.

Ausführungsbeispiel:

Zum Nachweis der Wirksamkeit der dsRNA bei der spezifischen Inhibition der EGFR-Genexpression wurden U-87 MG-Zellen (humane Glioblastomzellen), ECCAC (European collection of animal cell culture) Nr. 89081402, verwendet, die mit spezifisch gegen den EGF-Rezeptor (Sequenzprotokoll SQ 51) gerichteten dsRNA transfiziert wurden. Nach ca. 72 Stunden Inkubation wurden die Zellen geerntet, Protein isoliert und im Western Blot Verfahren die EGFR-Expression untersucht.

Versuchsprotokoll:dsRNA-Synthese:

- 5 Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute.
- 10
- 15 Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

20

Aussaat der Zellen:

- Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der U-87 MG-Zellen erfolgte im Brutschrank (CO₂-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO₂ und gesättigter Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco's modified eagle medium, Biochrom) mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom), 1 mM Natrium-Pyruvat (Biochrom), 1xNEAA (Non-essential Aminoacids, Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Applikation der dsRNA mittels Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/EDTA,
- 25
- 30

Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von 5×10^5 Zellen/Vertiefung in einer 6-Well-Platte (6-Well Schalen, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 1,5 ml Wachstumsmedium ausgesät.

5

Applikation der dsRNA in kultivierte U-87 MG-Zellen:

Die Applikation der dsRNA erfolgte mittels Transfektion mit dem OLIGOFECTAMINE™ Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug 10 1 ml. Zuerst wurde die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt: Dazu wurden pro Well 0,5 µl einer 20 µM Stammlösung spezifisch gegen EGFR gerichteten dsRNA und 9,5 µl einer 20 µM Stammlösung unspezifischer dsRNA (K1A/K2B) mit 175 µl serumfreiem Medium verdünnt (200 nM dsRNA im Transfektionsansatz 15 bzw. 10 nM spezifische EGFR-dsRNA). Das OLIGOFECTAMINE™ Reagent wurde ebenfalls in serumfreiem Medium verdünnt: pro Well 3 µl mit 12 µl Medium und danach 10 min bei Raumtemperatur inkubiert. Danach wurde das verdünnte OLIGOFECTAMINE™ Reagent zu den in Medium verdünnten dsRNAs gegeben, gemischt und für 20 weitere 20 min bei RT inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 1 ml serumfreiem Medium gewaschen und mit 800 µl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 200 µl 25 dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent pro Well wurden die Zellen bis zur Proteinisolierung weiter im Brutschrank inkubiert.

Proteinisolierung:

Ca. 72 Stunden nach der Transfektion wurden die Zellen geerntet und eine Proteinisolierung durchgeführt. Dazu wurde das 30 Medium abgenommen und das Zellmonolayer 1 x mit PBS gewaschen. Nach Zugabe von 200 µl Proteinisolierungspuffer (1x Protease-Inhibitor „Complete“, Roche, 50 mM HEPES, pH 7,5,

150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 2,5 mM EGTA, 10% Glyzerin, 0,1% Tween-20, 1 mM DTT, 10 mM β -Glycerinphosphat, 1 mM NaF, 0,1 mM Na_3VO_4) wurden die Zellen mit Hilfe eines Zellschabers abgelöst, 10 min auf Eis inkubiert, in ein Eppendorf-

5 Reaktionsgefäß überführt und bei -80°C für mindestens 30 min gelagert. Nach dem Auftauen wurde das Lysat für 10 sec mit einem Dispergierer (DIAX 900, Dispergierwerkzeug 6G, Hei-

dolph-Instruments GmbH & Co KG, Schwabach) auf Stufe 3 homogenisiert, für 10 min auf Eis inkubiert und für 15 min bei

10 14.000xg, 4°C (3K30, Sigma) zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford mit dem Roti®-

Nanoquant-System von Roth (Roth GmbH & Co., Karlsruhe) nach Angaben des Herstellers durchgeführt. Dazu wurden je 200 μl Proteinlösung in geeigneter Verdünnung mit 800 μl 1x Arbeits-

15 lösung gemischt und die Extinktion in Halbmikroküvetten bei 450 und 590 nm gegen Aqua dest. in einem Beckman-

Spektralphotometer (DU 250) gemessen. Für die Eichgerade wurden entsprechende BSA-Verdünnungen verwendet (perliertes BSA, Sigma).

20

SDS-Gelelektrophorese:

Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 7,5% SDS-PAGE (Poly-

25 lyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-685, 19970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke gegossen: 3,75 ml Acrylamid/Bisaacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1 M Tris/HCl, pH 8,4, 150 μl 10% SDS, 7,15 ml Aqua bi-

dest., 150 μl Ammoniumpersulfat (10%), 9 μl TEMED (N,N,N',N'-

30 Tetramethyldiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1% SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630 μl 1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50 μl 10% SDS, 50 μl 10% Ammonium-

persulfat, 5 μl TEMED.

Für den Auftrag auf das Gel wurden die Proteinproben 1:3 mit 4x Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreitol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurden 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. Der Gelauf erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längensstandard wurde der Kaleidoskop-Proteingelmarker (BioRad)) verwendet.

Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidendifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semidry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,5 mA/cm² für 1,5 h. Als Transferpuffer wurden verwendet: Kathodenpuffer (30 mM Tris, 40 mM Glycin, 10% Methanol, 0,01% SDS; pH 9,4), Anodenpuffer I (300 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol) und Anodenpuffer II (30 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol). Vor dem Zusammensetzen des Blotstapels mit 3MM Whatman-Papier (Schleicher & Schüll) wurden das Gel in Kathodenpuffer und die PVDF-Membran (zuvor 30 sec in 100% Methanol) in Anodenpuffer II inkubiert (5 min): 2 Lagen 3MM-Papier (Anodenpuffer I), 1 Lage 3MM-Papier (Anodenpuffer II), PVDF-Membran, Gel, 3 Lagen 3MM-Papier (Kathodenpuffer). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotzen als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig).

Die Blotmembran wurde nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS/0,1% Tween-20 für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nach-

folgenden Antikörperinkubationen und Waschschritte erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (human EGFR extracellular domain, specific goat IgG, Cat-Nr. AF231, R&D Systems) erfolgte auf einem Schüttler für 2h bei RT in einer Konzentration von 1,5 µg/ml. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) inkubiert (1:10.000 verdünnt). Nach dem Waschen (3 x 3min in PBS/0,1% Tween-20) erfolgte sofort die Detektion mittels ECL-Reaktion (enhanced chemiluminescence): Zu 18 ml Aqua dest. wurden 200 µl Lösung A (250 mM Luminol, Roth, gelöst in DMSO), 89 µl Lösung B (90 mM p-Coumarsäure, Sigma, gelöst in DMSO) und 2 ml 30% H₂O₂-Lösung pipettiert. Je nach Membrangröße wurden 4-6 ml direkt auf die Membran pipettiert, 1 min bei RT inkubiert und danach sofort ein Röntgenfilm (Biomax MS, Kodak) aufgelegt.

Die hier verwendeten Sequenzen sind in der nachstehenden Tabelle 3 sowie in den Sequenzprotokollen SQ153, 157, 158, 168-173 wiedergegeben.

ES-7	SQ168 SQ169	(A) 5'- AACACCGCAGCAUGUCAAGAU -3' (B) 3'- UUUUGUGGCGUCGUACAGUUC -5'	2-19-2
ES-8	SQ170 SQ171	(A) 5'- AAGUUAAAAUCCCGUCGCUAU -3' (B) 3'- CAAUUUUAAGGGCAGCGAUAGU -5'	2⁵-19-2⁵
ES2A/ ES5B	SQ172 SQ173	(A) 5'- AGUGUGAUCCAAGCUGUCCCAA -3' (B) 3'- UUUCACACUAGGUUCGACAGGGUU -5'	0-22-2
K2	SQ157 SQ158	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3' (B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	2-22-2

K1A/ K2B	SQ153	(A)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA	-3'	0-22-2
	SQ158	(B)	3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU	-5'	

Tabelle 3

Inhibition der EGFR-Expression in U-87 MG Glioblastom-Zellen:

5 24 Stunden nach dem Aussäen der Zellen wurden diese mit 10 nM dsRNA wie angegeben (Oligofectamine) transfiziert. Nach 72 Stunden wurden die Zellen geerntet und Protein isoliert. Die Auftrennung der Proteine erfolgte im 7,5% SDS-PAGE. Pro Bahn wurden je 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. In Fig. 24 ist die

10 entsprechende Western Blot-Analyse gezeigt, aus der hervorgeht, dass sich mit der spezifisch gegen das EGFR-Gen gerichteten dsRNA mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Strangs die EGFR-Expression nach Transfektion in U-87 MG-Zellen signifikant gegenüber den entsprechenden Kontrollen

15 inhibieren lässt. Diese Inhibition der Expression eines endogenen Gens durch spezifische dsRNA bestätigt somit die in Ausführungsbeispiel II angeführten Ergebnisse zur Inhibition der Expression eines nach transienter Transfektion in die Zelle eingebrachten artifiziellen Gens. Die durch ES-7 bzw.

20 ES-8 vermittelte Inhibition der EGFR-Expression ist deutlich geringer. Die in Fig. 24 verwendeten dsRNAs sind Tabelle 3 zu entnehmen.

25 VI. Hemmung der Expression des Multidrug resistance Gens 1 (MDR1):

Versuchsprotokoll:

Der *in vitro* Nachweis für das Blockieren der MDR1-Expression

30 wurde in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T (ATCC - American Type Culture Collection; Tom et al., 1976) durchgeführt. Von

dieser Zelllinie ist bekannt, daß die Expression von MDR1 durch Zugabe von Rifampicin zum Kulturmedium induzierbar ist (Geick et al., 2001). Transfektionen wurden mit verschiedenen käuflichen Transfektions-Kits (Lipofectamine, Oligofectamine, beide Invitrogen; TransMessenger, Qiagen) durchgeführt, wobei der TransMessenger Transfektions-Kit sich als für diese Zelllinie am geeignetsten herausstellte.

Zur Durchführung der RNA-Interferenz-Experimente wurden 4 kurze doppelsträngige Ribonukleinsäuren R1-R4 eingesetzt, deren Sequenzen in Tabelle 4) gezeigt sind. Die Ribonukleinsäuren sind mit Abschnitten der kodierenden Sequenz von MDR1 (Sequenzprotokoll SQ 30) homolog. Die Sequenzen R1 - R3 bestehen aus einem 22-mer Sinn- und einem 24-mer Antisinn-Strang, wobei der entstehende Doppelstrang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2-Nukleotid-Überhang aufweist (0-22-2). Die Sequenz R4 entspricht R1, jedoch besteht sie aus einem 19-mer Doppelstrang mit je 2-Nukleotid-Überhängen an jedem 3'-Ende (2-19-2).

<u>Name</u>	<u>Sequenz- proto- koll-Nr.</u>	<u>Sequenz</u>	<u>Position in Daten- bank-# AF016535</u>
Seq R1	SQ141 SQ142	5' - CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG A-3' 3' -UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA UUC U-5'	1320-1342 1335-1318
Seq R2	SQ143 SQ152	5' - UAU AGG UUC CAG GCU UGC UGU A-3' 3' -CG AUA UCC AAG GUC CGA ACG ACA U-5'	2599-2621 2621-2597
Seq R3	SQ144 SQ145	5' - CCA GAG AAG GCC GCA CCU GCA U-3' 3' -UC GGU CUC UUC CGG CGU GGA CGU A-5'	3778-3799 3799-3776
Seq R4	SQ146 SQ147	5' - CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG-3' 3' -UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA U -5'	1320-1341 1339-1318

			<u>Position in</u> <u>Daten-</u> <u>bank-#</u> <u>AF402779</u>
K1A/	SQ153	5' - ACA GGA UGA GGA UCG UUU CGC A-3'	2829-2808
K2B	SQ158	3' -UC UGU CCU ACU CCU AGC AAA GCG U-5'	2808-2831

Tabelle 4

Die in Tabelle 4 gezeigten Sequenzen sind nochmals im Sequenzprotokoll als Sequenzen SQ141-147, 152, 153, 158 wieder-
5 gegeben. Die dsRNAs wurden in einer Konzentration von 175 nM jeweils als doppelte Ansätze in die Zellen transfiziert, welche am Tag zuvor in 12-Loch-Platten à $3,8 \times 10^5$ Zellen/Vertiefung ausgesät wurden. Dazu wurden pro Transfektionsansatz 93,3 µl EC-R-Puffer (TransMessenger Kit, Qiagen, Hilden) mit 3,2 µl Enhancer-R vermengt und danach 3,5 µl der jeweiligen 20 µM dsRNA zugegeben, gut gemischt und 5 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Zugabe von jeweils 6 µl TransMessenger Transfection Reagent wurden die Transfektionsansätze 10 Sekunden kräftig gemischt und 10 Minuten bei
10 Raumtemperatur inkubiert. In der Zwischenzeit wurde das Medium von den Zellen abgesaugt, einmal mit PBS (Phosphate buffered saline) gewaschen und 200 µl frisches Medium ohne FCS pro Vertiefung auf die Zellen gegeben. Nach Ablauf der 10-minütigen Inkubationszeit wurden je 100 µl FCS-freies Medium zu den Transfektionsansätzen pipettiert, gemischt, und die Mischung tropfenweise zu den Zellen pipettiert (die dsRNA-Konzentration von 175 µM bezieht sich auf 400 µl Medium Gesamtvolumen). Die dsRNA/Trans-Messenger-Komplexe wurden 4
15 Stunden bei 37°C mit den Zellen in FCS-freiem Medium inkubiert. Danach wurde ein Mediumwechsel durchgeführt, wobei das frische Medium 10 µM Rifampicin und 10% FCS enthielt. Als

Kontrolle wurde eine unspezifische dsRNA-Sequenz, die keinerlei Homologie mit der MDR1-Gensequenz aufweist, eingesetzt (K) und eine MOCK-Transfektion durchgeführt, die alle Reagenzien außer dsRNA enthielt.

5

Die Zellen wurden nach 24, 48 und 72 Stunden geerntet und die Gesamt-RNA mit dem RNeasy-Mini-Kit von Qiagen extrahiert. 10 µg Gesamt-RNA jeder Probe wurden auf einem 1%igen Agarose-Formaldehyd-Gel elektrophoretisch aufgetrennt, auf eine Nylon-Membran geblottet und mit 5'-α³²P-dCTP random-markierten, spezifischen Sonden zuerst gegen MDR1 und nach dem Strippen des Blots gegen GAPDH als interne Kontrolle hybridisiert und auf Röntgenfilmen exponiert.

15 Die Röntgenfilme wurden digitalisiert (Image Master, VDS Pharmacia) und mit der Image-Quant-Software quantifiziert. Dabei wurde ein Abgleich der MDR1-spezifischen Banden mit den entsprechenden GAPDH-Banden durchgeführt.

20 Ergebnisse:

Die Fig. 25 und 26 zeigen Northern-Blots (Fig. 25a, 26a) mit quantitativer Auswertung der MDR1-spezifischen Banden nach Abgleich mit den entsprechenden GAPDH-Werten (Fig. 25b, 26b). Es konnte eine Reduktion der MDR1-mRNA um bis zu 55 % im Vergleich zur MOCK-Transfektion und um bis zu 45 % im Vergleich zur unspezifischen Kontroll-Transfektion beobachtet werden. Nach 48 h ist eine signifikante Reduktion des MDR1-mRNA-Niveaus mit den als R1, R2, R3 (Tabelle 4) bezeichneten dsRNA-Konstrukten erreicht worden. Mit den R4-dsRNA-

30 Konstrukten wurde nach 48 h keine signifikante Reduktion gegenüber den Kontrollen beobachtet (Fig. 26a und 26b). Nach 74 h war eine deutlich stärkere Reduktion des MDR1-mRNA-Levels mit R1, R2 und R3 gegenüber den Kontrollen im Vergleich zu den 48 h-Werten zu beobachten (Fig. 25a und 25b).

Mit R4 konnte zu diesem Zeitpunkt ebenfalls eine signifikante Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus erzielt werden. Somit reduzieren die Konstrukte mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinnstrangs und einem doppelsträngigen Bereich aus 22 Nukleotidpaaren, relativ unabhängig von dem jeweiligen zum MDR1-Gen homologen Sequenzbereich (nach 48 h; Fig. 26b) das MDR1-mRNA-Level effizienter als die Konstrukte mit mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge (Antisinn- und Sinnstrang) und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren. Die Ergebnisse bekräftigen damit die in Ausführungsbeispiel IV beschriebene Inhibition der EGFR-Genexpression durch spezifische dsRNAs nach Transfektion in U-87 MG-Zellen.

Die Transfektionseffizienz wurde in einem getrennten Experiment mit Hilfe eines Texas-Red-markierten DNA-Oligonukleotids (TexRed-A(GATC)₅T; ebenfalls 175 nM transfiziert) ermittelt (Fig. 27a, 27b; 400fache Vergrößerung, 48h nach Transfektion). Sie betrug etwa 50% auf der Grundlage der rot fluoreszierenden Zellen im Vergleich zur Gesamtzellzahl. Berücksichtigt man die Transfektionsrate der Zellen von etwa 50%, so liegt die beobachtete Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus um ca. 45-55% liegt (verglichen mit den Kontrollen), den Schluss nahe, dass in allen Zellen, die mit spezifischer dsRNA erfolgreich transfiziert werden konnten, die MDR1-mRNA nahezu vollständig und spezifisch abgebaut wurde.

Literatur:

Alroy I & Yarden Y (1997): The Erb signalling network in embryogenesis and oncogenesis: signal diversification through combinatorial ligand-receptor interactions. FEBS Letters 410: 83-86.

Bass, B.L., 2000. Double-stranded RNA as a template for gene silencing. Cell 101, 235-238.

Bosher, J.M. and Labouesse, M., 2000. RNA interference: genetic wand and genetic watchdog. Nature Cell Biology 2, E31-E36.

Bradford MM (1976): Rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal. Biochem. 72: 248-254.

Caplen, N.J., Fleenor, J., Fire, A., and Morgan, R.A., 2000. dsRNA-mediated gene silencing in cultured *Drosophila* cells: a tissue culture model for the analysis of RNA interference. Gene 252, 95-105.

Clemens, J.C., Worby, C.A., Simonson-Leff, N., Muda, M., Maelhama, T., Hemmings, B.A., and Dixon, J.E., 2000. Use of double-stranded RNA interference in *Drosophila* cell lines to dissect signal transduction pathways. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97, 6499-6503.

Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fe-hrenbacher L, Wolter JM, Paton V, Shak S, Liebermann G & Slamon DJ (1999): Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that

has progressed after chemotherapy for metastatic disease.
Journal of Clinical Oncology 17: 2639-2648.

Ding, S.W., 2000. RNA silencing. Curr. Opin. Biotechnol. 11,
5 152-156.

Fire, A., Xu, S., Montgomery, M.K., Kostas, S.A., Driver, S.E.,
and Mello, C.C., 1998. Potent and specific genetic interfer-
ence by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. Nature
10 391, 806-811.

Fire, A., 1999. RNA-triggered gene silencing. Trends Genet.
15, 358-363.

15 Freier, S.M., Kierzek, R., Jaeger, J.A., Sugimoto, N., Caruth-
ers, M.H., Neilson, T., and Turner, D.H., 1986. Improved free-
energy parameters for prediction of RNA duplex stability.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 9373-9377 .

20 Geick, A., Eichelbaum, M., Burk, O. (2001). Nuclear receptor
response elements mediate induction of intestinal MDR1 by ri-
fampin. J. Biol. Chem. 276 (18), 14581-14587.

Fontanini G, De Laurentiis M, Vignati S, Chine S, Lucchi M,
25 Silvestri V, Mussi A, De Placido S, Tortora G, Bianco AR,
Gullick W, Angeletti CA, Bevilacqua G & Ciardiello F (1998):
Evaluation of epidermal growth factor-related growth factors
and receptors and of neoangiogenesis in completely resected
stage I-IIIA non-small-cell lung cancer: amphiregulin and mi-
30 crovessel count are independent prognostic factors of sur-
vival. Clinical Cancer Research 4: 241-249.

Hammond, S.M., Bernstein, E., Beach, D., and Hannon, G.J., 2000. An RNA-directed nuclease mediates post-transcriptional gene silencing in *Drosophila* cells. *Nature* 404, 293-296.

- 5 Higgins, C.F. (1995). The ABC of channel regulation. *Cell*, 82, 693-696.

Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1993): Generating green fluorescent mice by germline transmission of green fluorescent ES cells. *Mech. Dev.* 76: 79-90.

10

Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1998): Non-invasive sexing of preimplantation mammalian embryos. *Nature Genetics* 19: 220-222.

15

Kyhse-Anderson J (1984): Electrophoretic transfer of multiple gels: A simple apparatus without buffer tank for rapid transfer of proteins from polyacrylamide to nitrocellulose. *J. Biochem. Biophys. Methods* 10: 203-210.

20

Lämmli UK (1970): Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 227: 680-685.

- 25 Loo, T.W., and Clarke, D.M. (1999) *Biochem. Cell Biol.* 77, 11-23.

Huang SM & Harari PM (1999): Epidermal growth factor receptor inhibition in cancer therapy: biology, rationale and preliminary clinical results. *Investigational New Drugs* 17: 259-269.

30

Limmer, S., Hofmann, H.-P., Ott, G., and Sprinzl, M., 1993. The 3'-terminal end (NCCA) of tRNA determines the structure and

stability of the aminoacyl acceptor stem. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 , 6199-6202.

Montgomery, M.K. and Fire, A., 1998. Double-stranded RNA as a mediator in sequence-specific genetic silencing and co-suppression. Trends Genet. 14, 255-258.

Montgomery, M.K., Xu, S., and Fire, A., 1998. RNA as a target of double-stranded RNA-mediated genetic interference in *Caenorhabditis elegans*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 15502-15507.

Rieske P, Kordek R, Bartkowiak J, Debiec-Rychter M, Bienhat W & Liberski PP (1998): A comparative study of epidermal growth factor (EGFR) and mdm2 gene amplification and protein immunoreactivity in human glioblastomas. Polish Journal of Pathology 49: 145-149.

Robert, J. (1999). Multidrug resistance in oncology: diagnostic and therapeutic approaches. Europ J Clin Invest 29, 536-545.

Stavrovskaya, A.A. (2000) Biochemistry (Moscow) 65 (1), 95-106.

Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F & Normanno N (1995): Epidermal growth factor related peptides and their receptors in human malignancies: Critical Reviews in Oncology and Haematology 19: 183-232.

Tom, B.H., Rutzky, L.P., Jakstys, M.M., Oyasu, R., Kaye, C.I., Kahan, B.D. (1976), In vitro, 12, 180-191.

Tsuruo, T., Iida, H., Tsukagoshi, S., Sakurai, Y. (1981).
Overcoming of vincristine resistance in P388 leukemia in vivo
and in vitro through enhanced cytotoxicity of vincristine and
vinblastine by verapamil. *Cancer Res*, 41, 1967-72.

5

Ui-Tei, K., Zenno, S., Miyata, Y., and Saigo, K., 2000. Sensitive
assay of RNA interference in *Drosophila* and Chinese hamster
cultured cells using firefly luciferase gene as target. *FEBS
Lett.* 479, 79-82.

10

Ullrich A, Coussens L, Hayflick JS, Dull TJ, Gray A, Tam AW,
Lee J, Yarden Y, Liebermann TA, Schlessinger J et al. (1984):
Human epidermal growth factor receptor cDNA sequences and ab-
errant expression of the amplified gene in A431 epidermoid
15 carcinoma cells. *Nature* 309: 418-425.

Ullrich A & Schlessinger J (1990): Signal transduction by re-
ceptors with tyrosine kinase activity. *Cell* 61: 203-212.

20 Van der Geer P, Hunter T & Linberg RA (1994): Receptor pro-
tein-tyrosine kinases and their signal transduction pathways.
Annual review in Cell Biology 10: 251-337.

Voldborg BR, Damstrup L, Spang-Thopmsen M & Poulsen HS
25 (1997): Epidermal growth factor Receptor (EGFR) and EGFR mu-
tations, function and possible role in clinical trials. *Annu-
als of Oncology* 8: 1197-1206.

Walker RA & Dearing SJ (1999): Expression of epidermal growth
30 factor receptor mRNA and protein in primary breast carcino-
mas. *Breast Cancer Research Treatment* 53: 167-176.

Zamore, P.D., Tuschl, T., Sharp, P.A., and Bartel, D.P., 2000.
RNAi: double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage
of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals. Cell 101 , 25-33.

- 5 Zor T & Selinger Z (1996): Linearization of the Bradford protein assay increases its sensitivity: theoretical and experimental studies. Anal. Biochem. 236: 302-308.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

10 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

15

und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

20 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

25

4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

30 5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vor-
hergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige
Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten
Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang
(as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2)
der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des
10 Zielgens ist.

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als
25, vorzugsweis 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleo-
15 tidpaaren aufweist/en.

8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise
überlappen oder aneinander grenzen.
20

9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionogen, Gene von Angiogenese
induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von
Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-
stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-
10 quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen
SQ141 - 173 verwendet wird.

14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt
15 wird.

15. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmo-
dien, exprimiert wird.

20

16. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

17. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-
25 thogenes Virus oder Viroid ist.

18. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 19. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-
iert sind.

20. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

21. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

22. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

15

23. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

20

24. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

25

25. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

30

26. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

27. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

5 28. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.
10

29. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-
15 Gruppen gebildet wird.

30. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.
20

31. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

25 32. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

30

33. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

34. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

5 35. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

10 36. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

15 37. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

20 38. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

25 39. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

30 40. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

41. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

42. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

43. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

44. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

45. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

46. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

47. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

48. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

49. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.

50. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

51. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierenden Molekülen.

52. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gens ist.

53. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

54. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

5 55. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.

10 56. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

57. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

15 58. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

20 59. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

25 60. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

30 61. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

62. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

63. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

64. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

65. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

66. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

67. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

68. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

69. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

70. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

5 71. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

10 72. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

15 73. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

20 74. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

25 75. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

76. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

30

77. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

78. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

5

79. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

10 80. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

15 81. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

20 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,

und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
25 einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

30

82. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

83. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

84. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

85. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10

86. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20

87. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

25

88. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

89. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

90. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinase sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

91. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

92. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

93. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

94. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

95. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

96. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

97. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

98. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

5 99. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

10 100. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.

15 101. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet
20 ist.

102. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

25

103. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder
30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.

104. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

105. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.

5 106. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.

10 107. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

15 108. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.

20 109. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.

25 110. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.

30 111. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

112. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

113. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei
5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

114. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei
10 bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

115. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei
15 der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

116. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei
20 die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

117. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 118. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabreichungseinheit enthalten ist.

119. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei
30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

120. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreichbar ist.

121. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

10 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

15

und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

20 122. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

123. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an
25 einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

124. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

30 125. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

126. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vor-
hergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige
Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten
Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang
(as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2)
der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des
10 Zielgens ist.

127. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als
25, vorzugsweis 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleo-
15 tidpaaren aufweist/en.

128. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise
überlappen oder aneinander grenzen.
20

129. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 130. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

131. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese
induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von
Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-
stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

132. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

133. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-
10 quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen
SQ141 - 173 verwendet wird.

134. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt
15 wird.

135. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmo-
dien, exprimiert wird.
20

136. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

137. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-
25 thogenes Virus oder Viroid ist.

138. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 139. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-
iert sind.

140. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

141. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

142. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

15

143. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

20

144. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

25

145. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

30

146. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

147. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

5 148. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.
10

149. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-
15 Gruppen gebildet wird.

150. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.
20

151. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

25 152. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

30 153. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

154. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

5 155. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

10 156. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

15 157. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

158. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm
20 Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

159. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen
25 ist.

160. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verab-
30 reicht wird.

161. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

162. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

163. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

164. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

165. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

166. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

167. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

168. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

10

169. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.

170. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

171. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierenden Molekülen.

172. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gens ist.

173. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

174. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

5 175. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.

10 176. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

177. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

15 178. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

20 179. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

25 180. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

30 181. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

182. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

183. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die
5 chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

184. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die
10 chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

185. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die
15 chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

186. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die
20 chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

187. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die
chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

188. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur
25 Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

30 189. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

190. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

5 191. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

10 192. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

15 193. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

20 194. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

25 195. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

30 196. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

197. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

198. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

5

199. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

10 200. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

15 201. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

20 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,

und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
25 einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

30.

202. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

203. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

204. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

205. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10

206. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20

207. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

25

208. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

30

209. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

210. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

211. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

212. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

213. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

214. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

215. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

216. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

217. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

218. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

5 219. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

10 220. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.

15 221. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet
20 ist.

222. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

25

223. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder
30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.

224. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

225. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.

5 226. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.

10 227. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

15 228. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.

20 229. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.

25 230. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.

30 231. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

232. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

233. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei
5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

234. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei
10 bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

235. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei
15 der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

236. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei
20 die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

237. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 238. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei
die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabreichungseinheit enthalten ist.

239. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei
30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

240. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei
die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intrave-

nös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreichbar
ist.

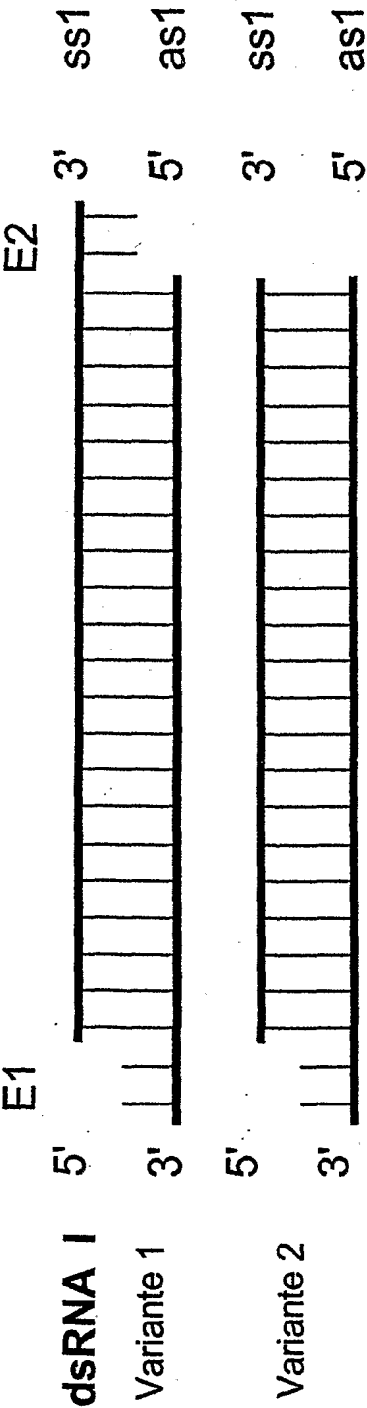


Fig. 1a

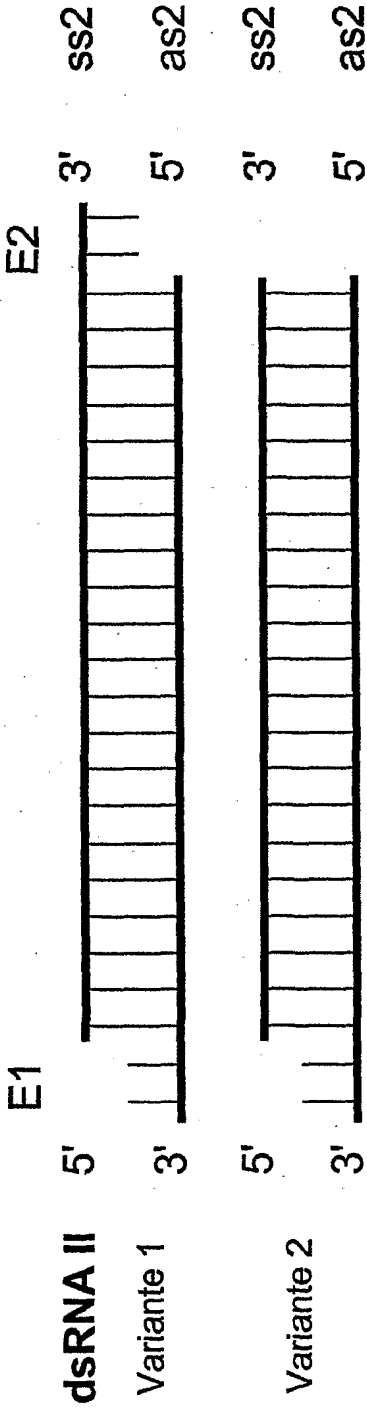


Fig. 1b

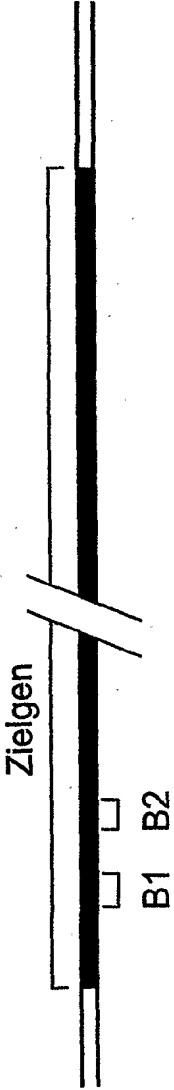


Fig. 2

2/20

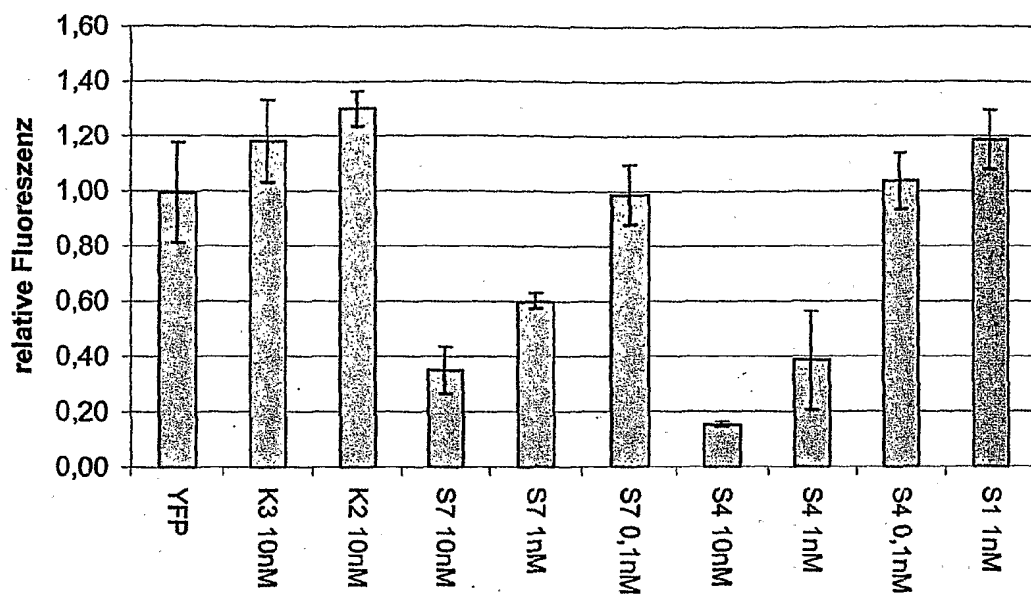


Fig. 3

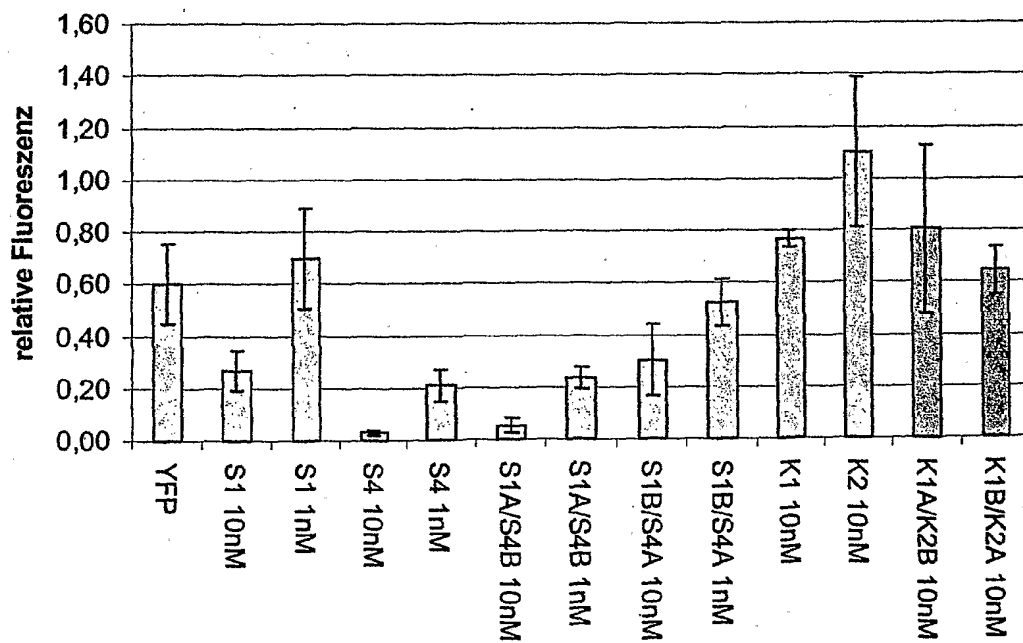


Fig. 4

3/20

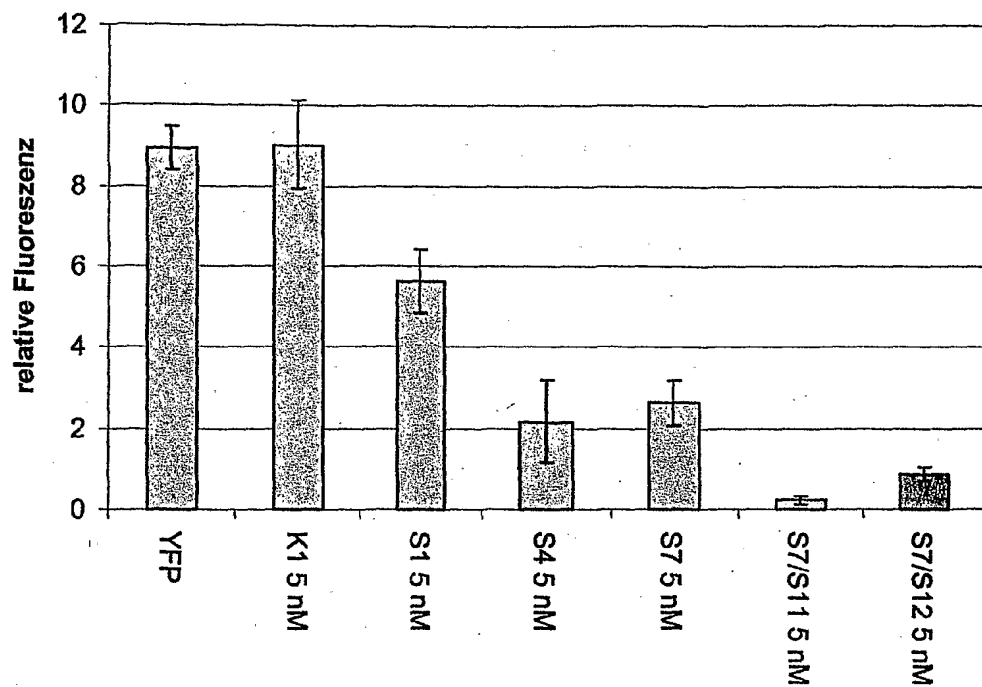


Fig. 5

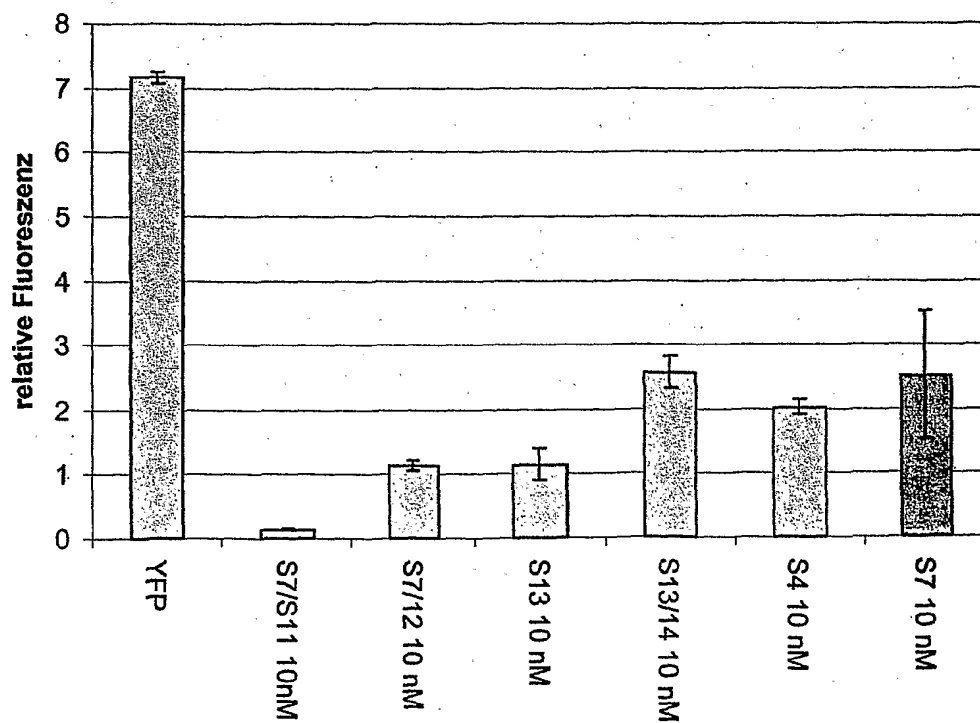


Fig. 6

4/20

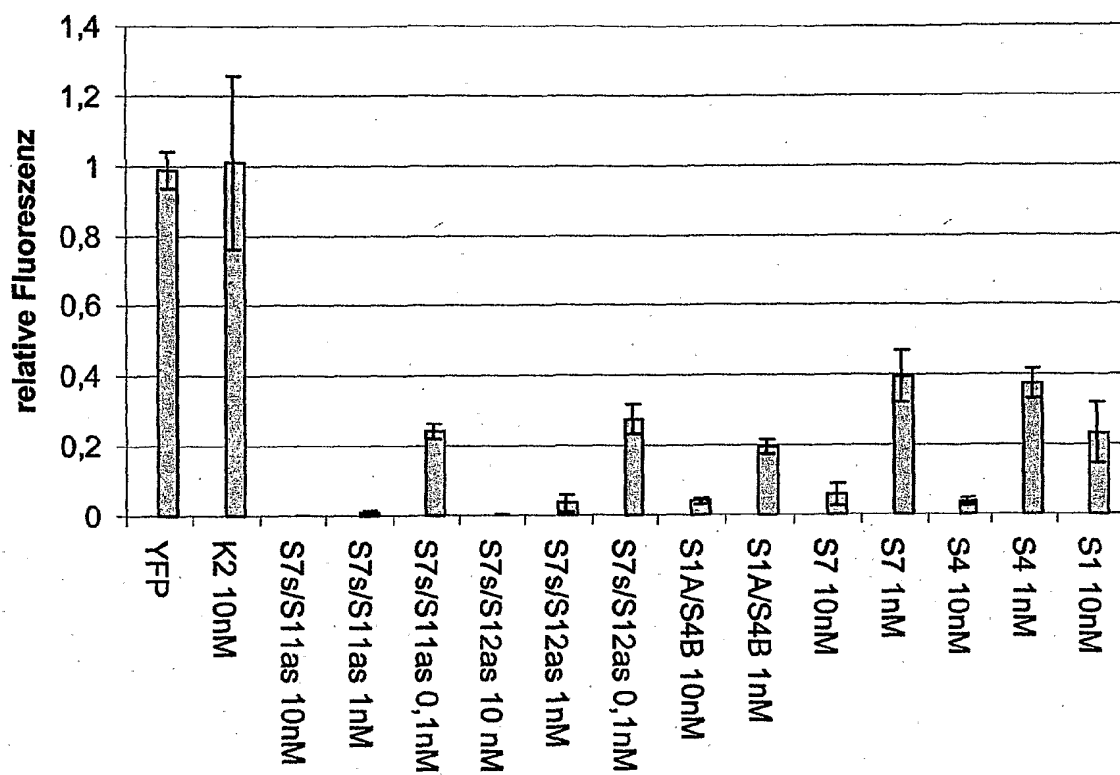


Fig. 7

5/20

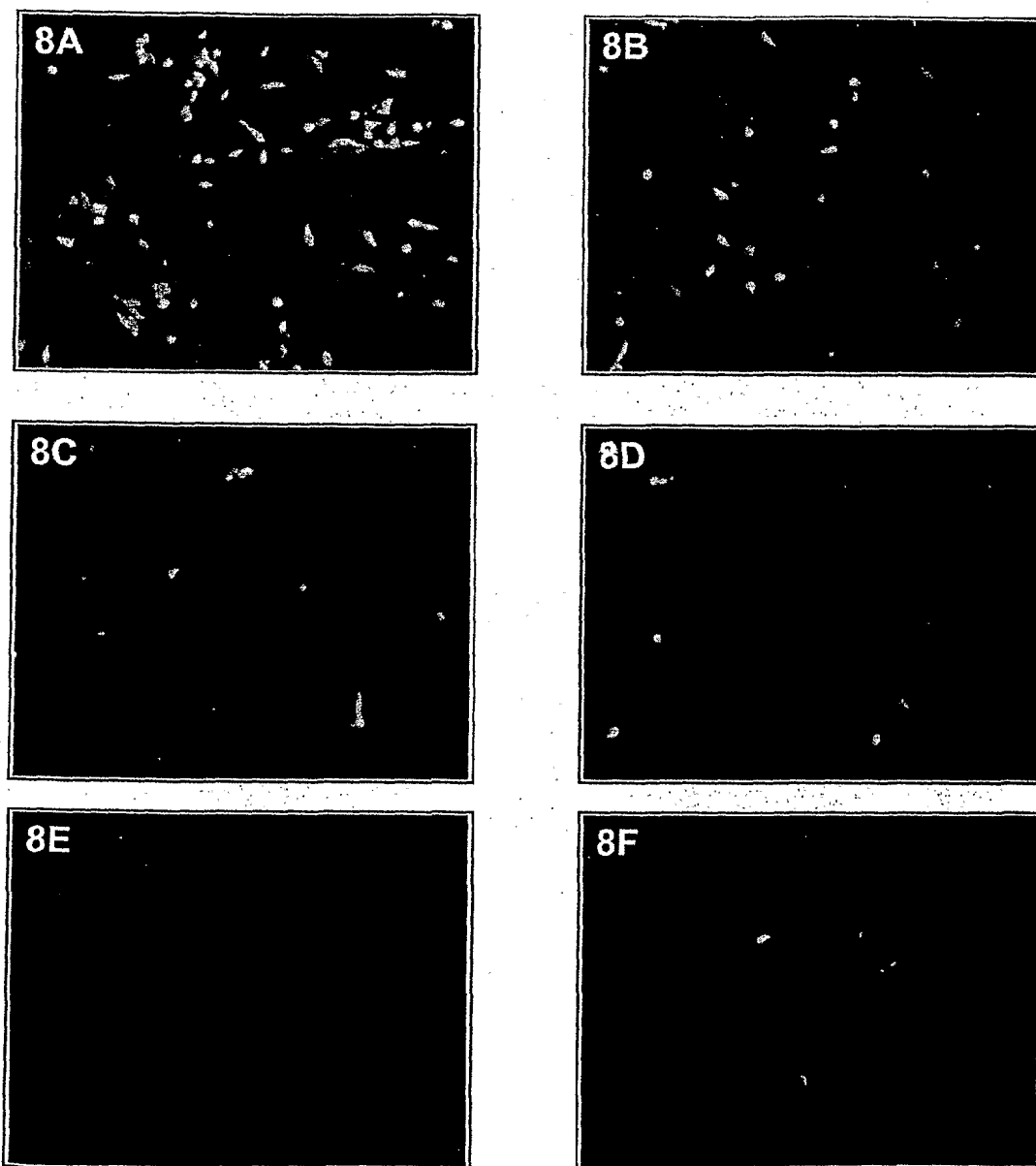


Fig. 8

6/20

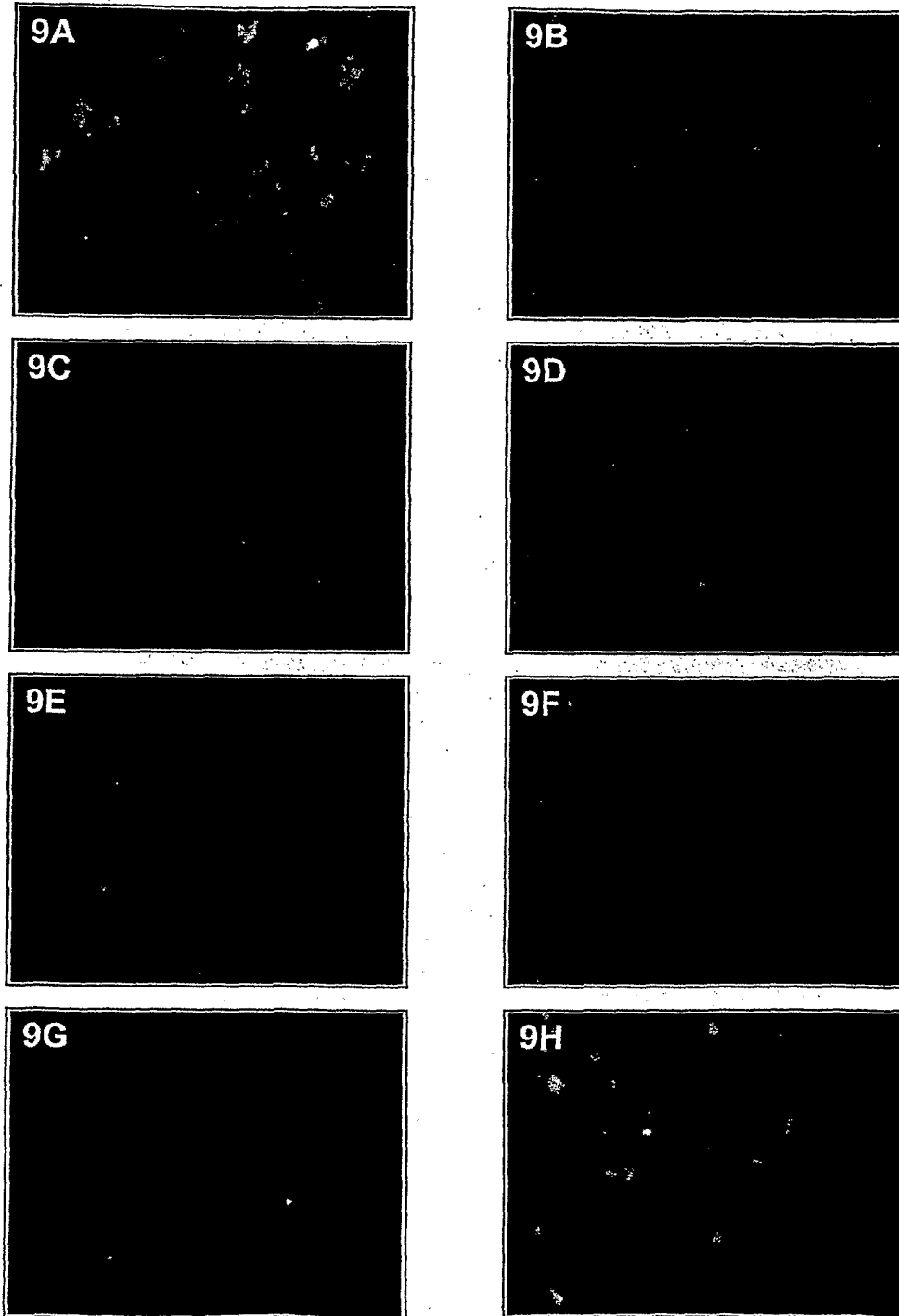


Fig. 9

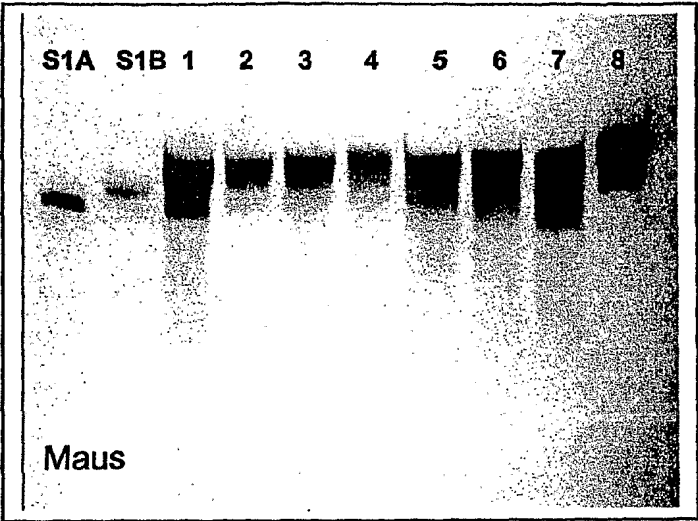


Fig. 10

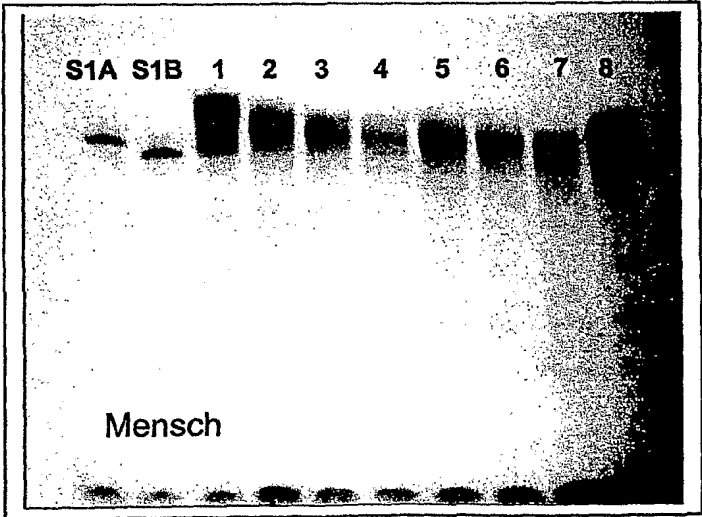


Fig. 11

8/20

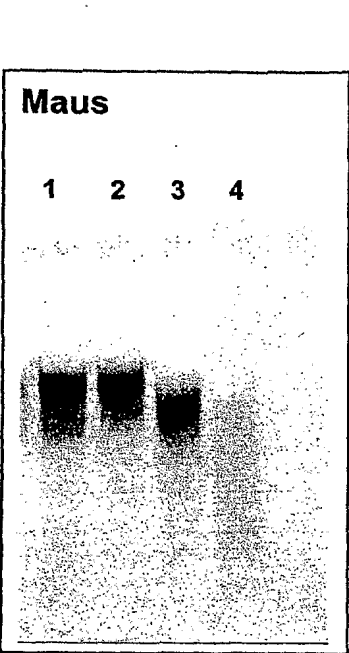


Fig. 12

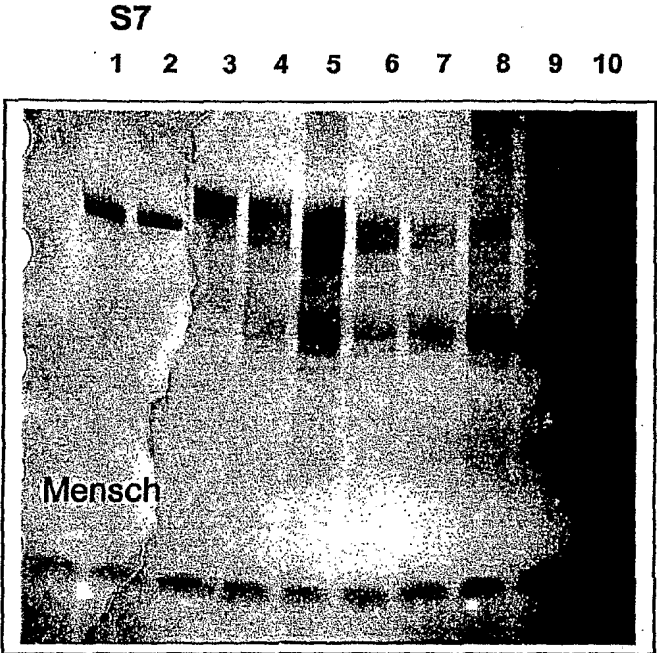


Fig. 13

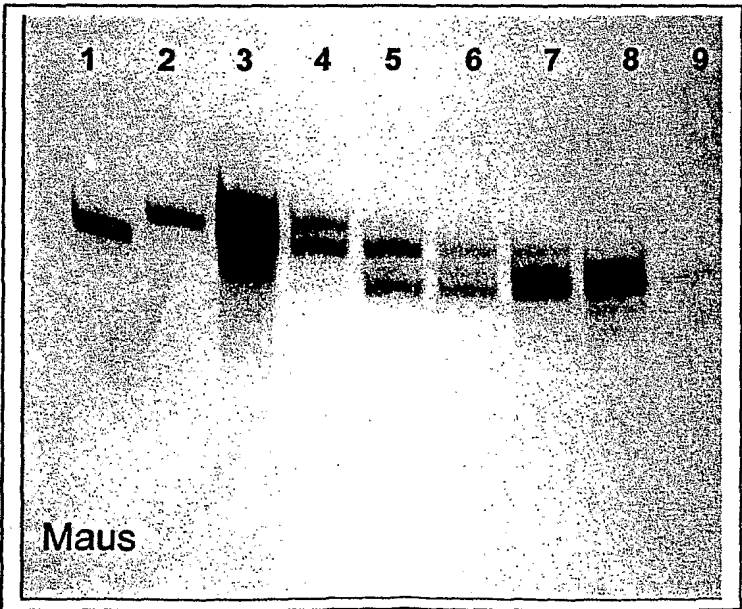


Fig. 14

9/20

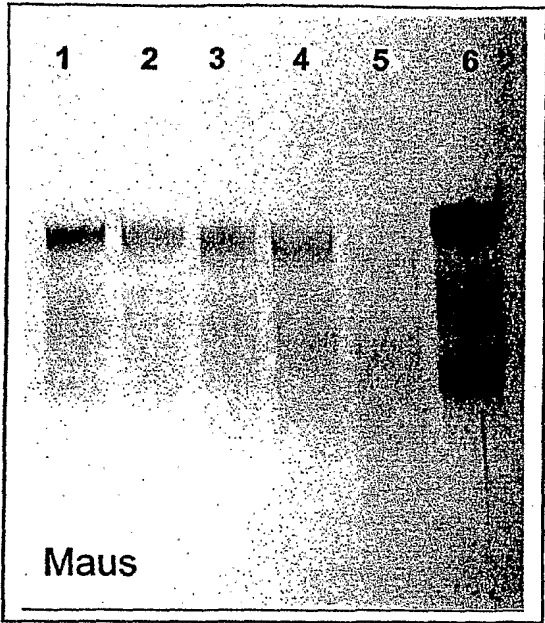


Fig. 15

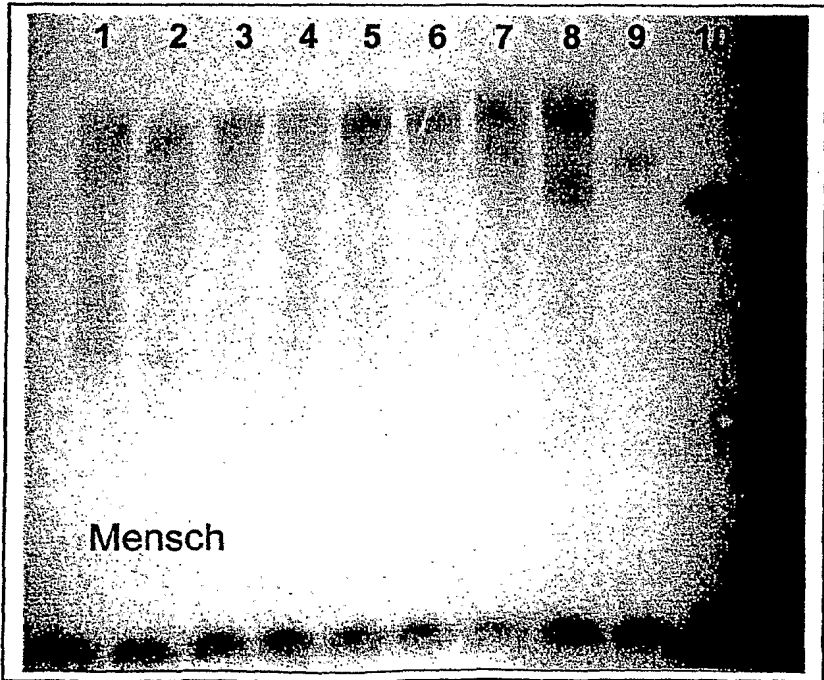


Fig. 16

10/20

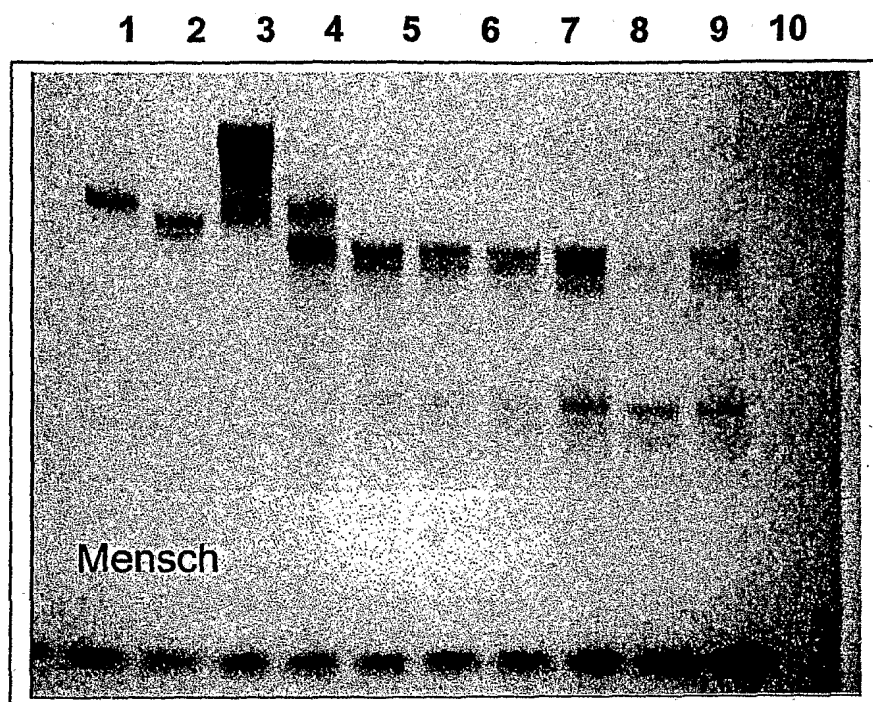


Fig. 17

11/20

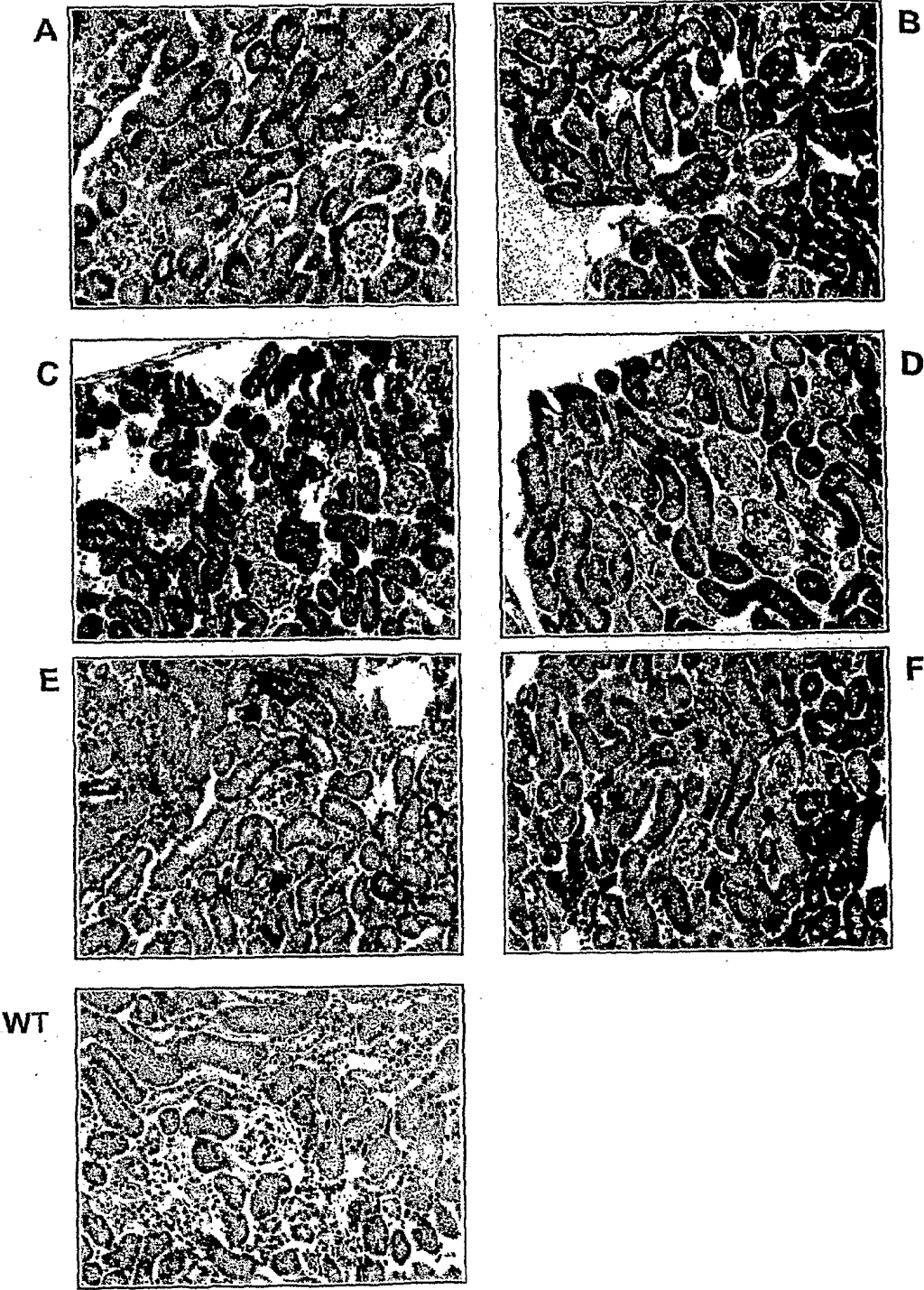


Fig. 18

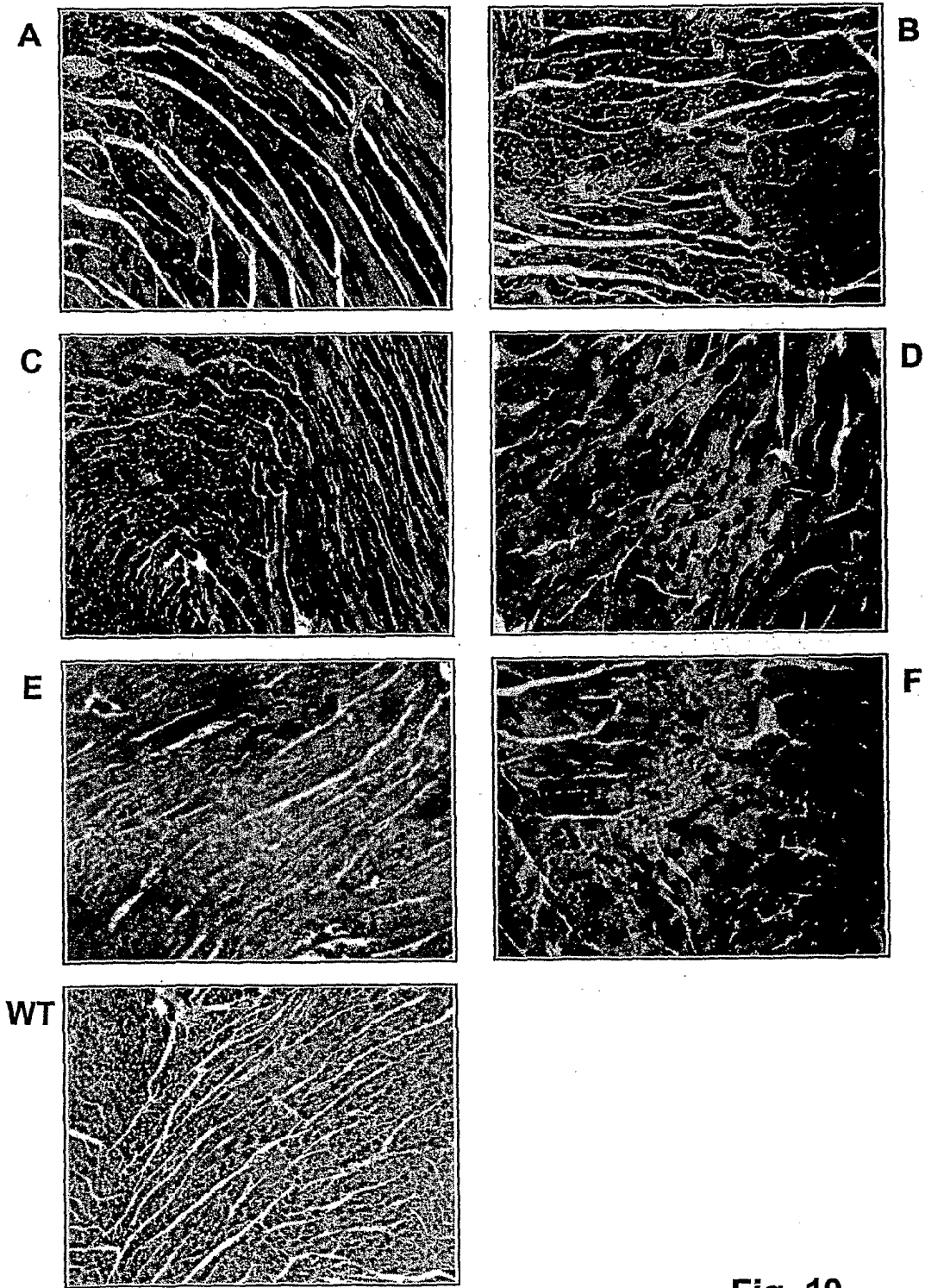


Fig. 19

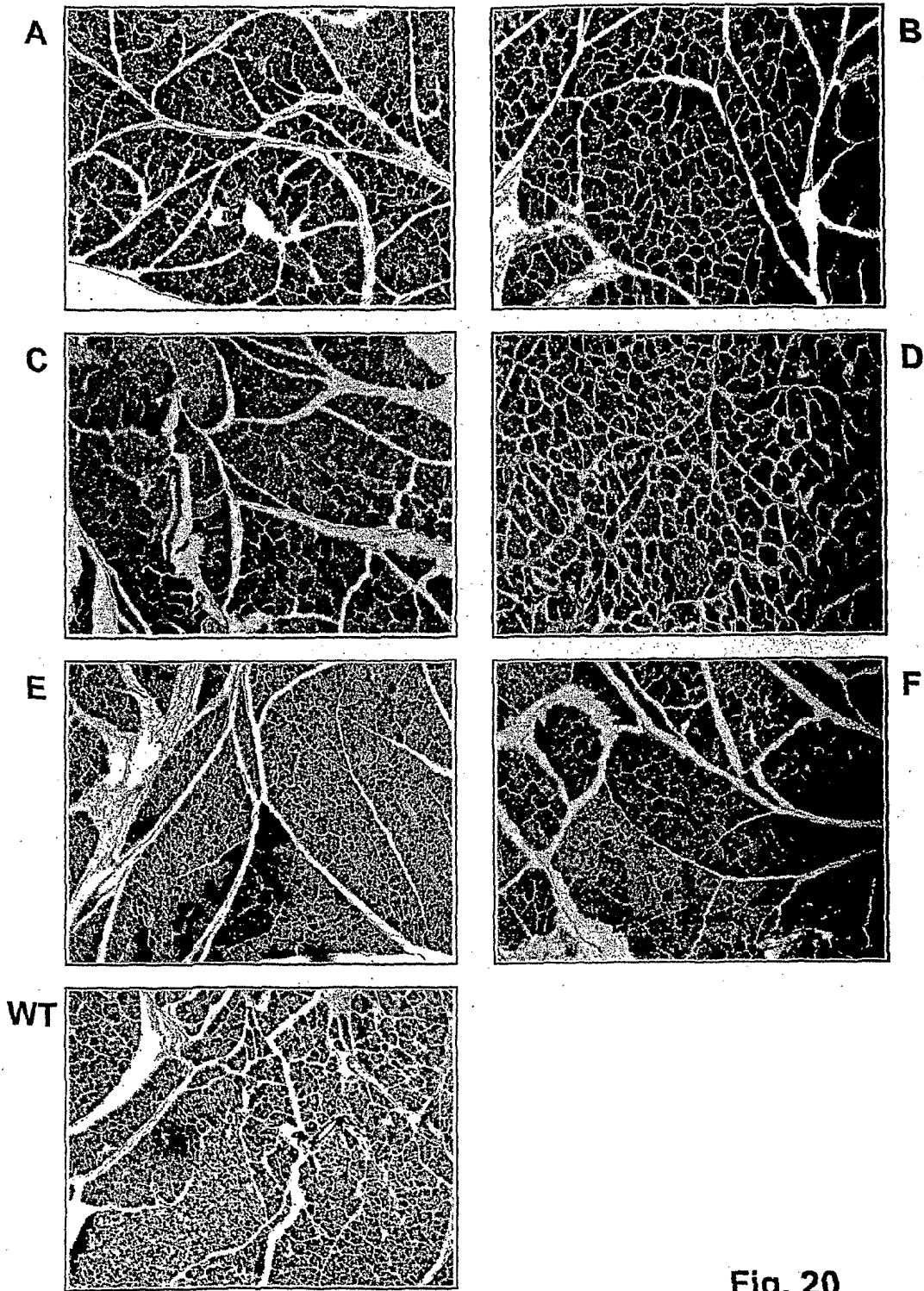


Fig. 20

14/20

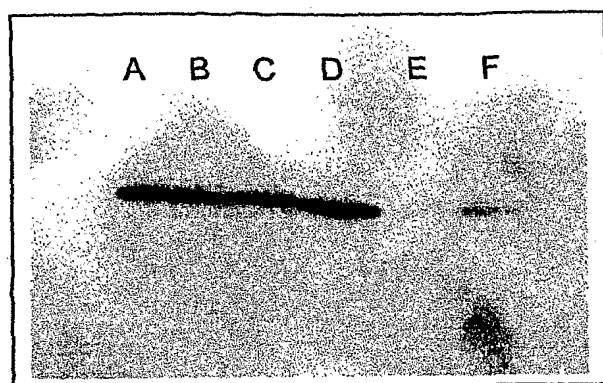


Fig. 21

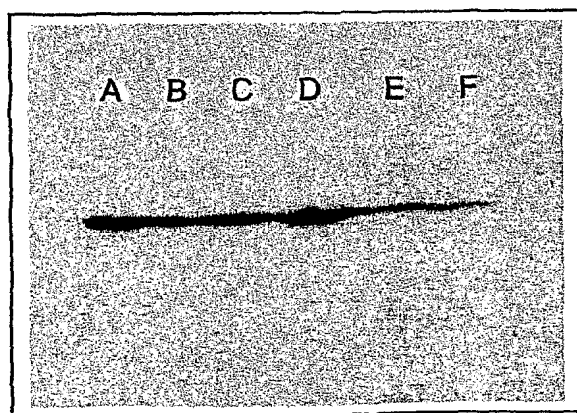


Fig. 22

15/20

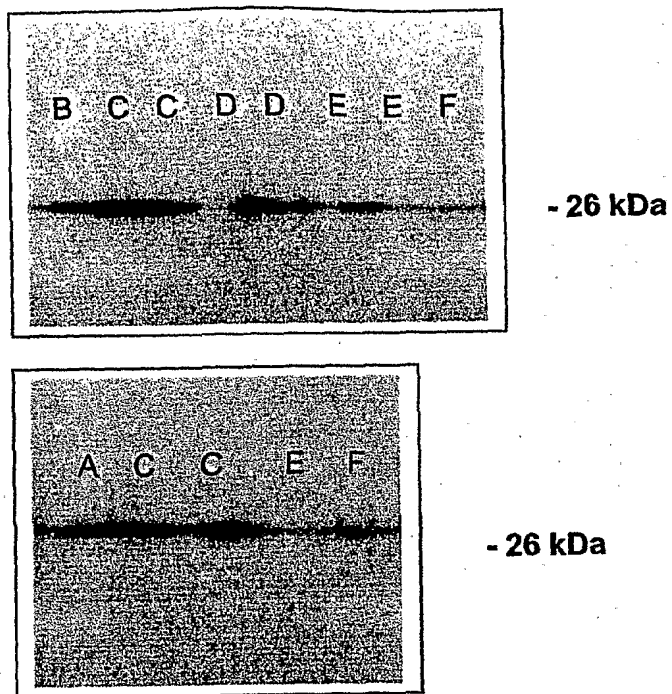


Fig. 23

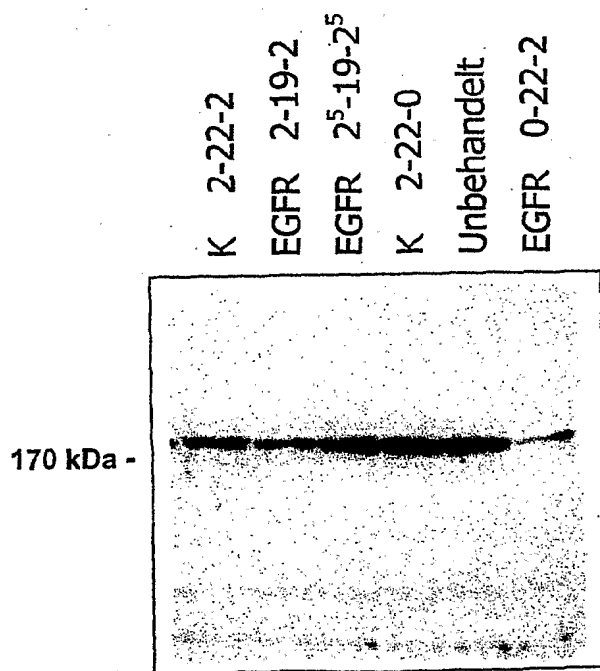


Fig. 24

16/20

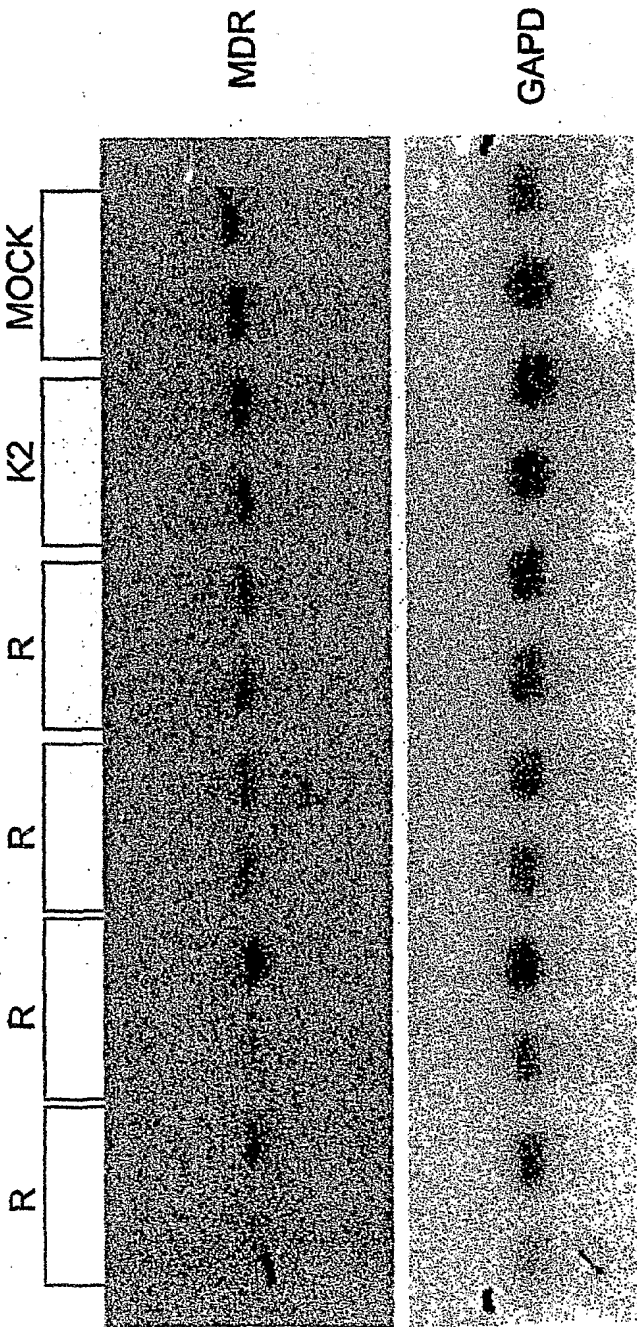


Fig. 25a

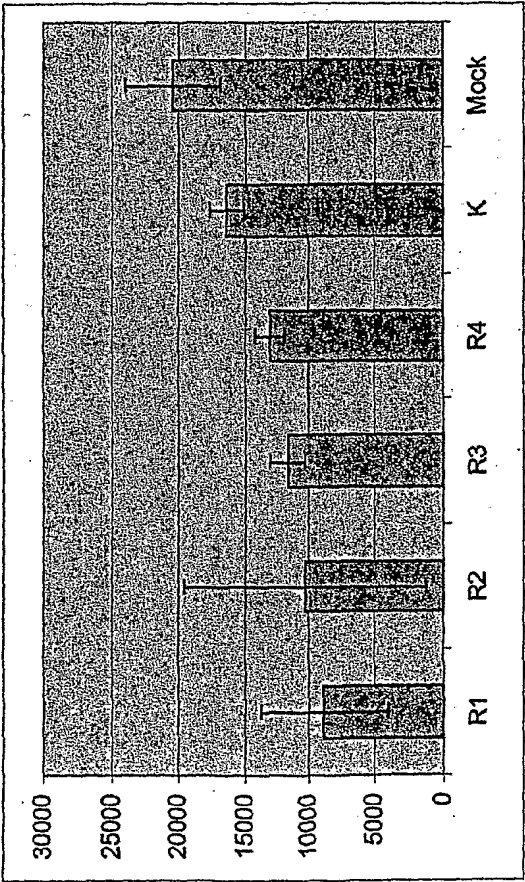


Fig. 25b

18/20

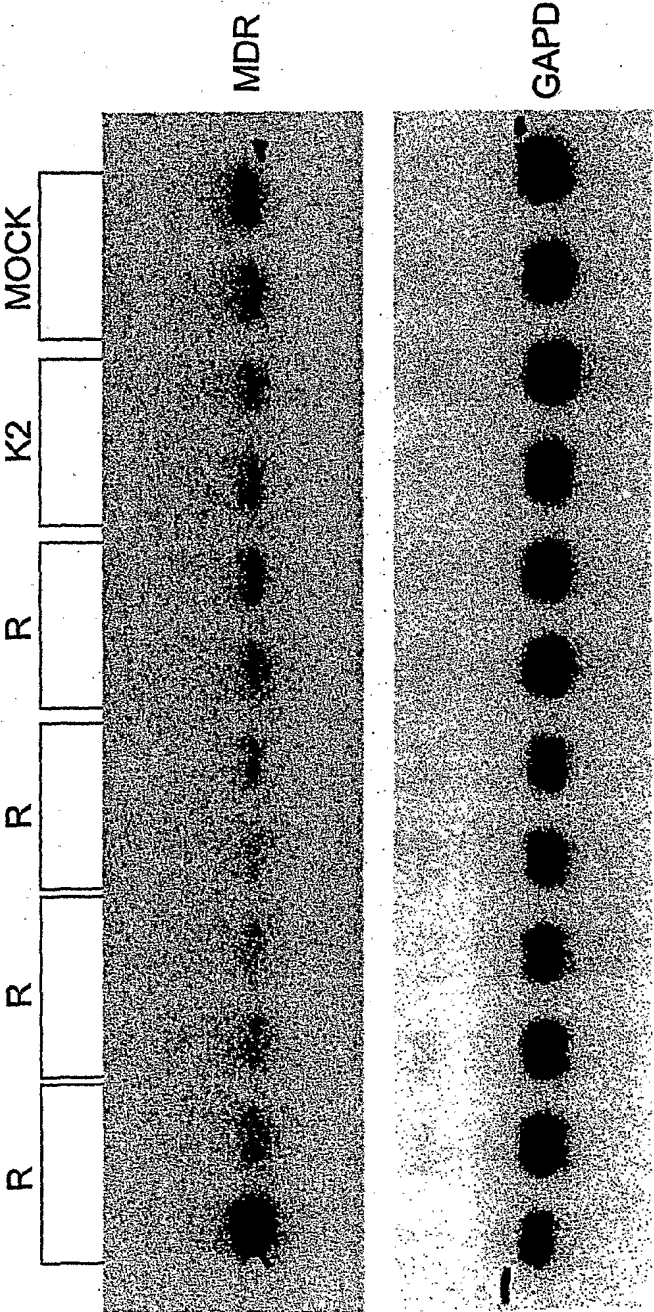


Fig. 26a

19/20

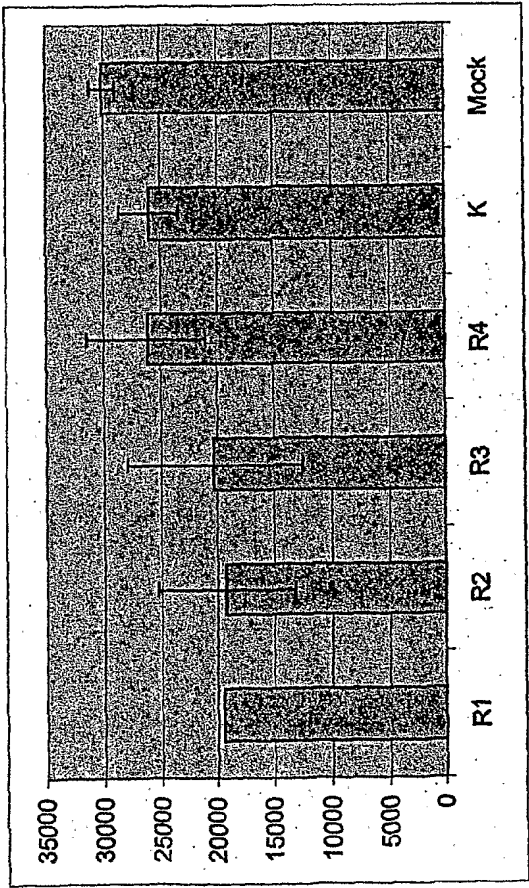


Fig. 26b

20/20

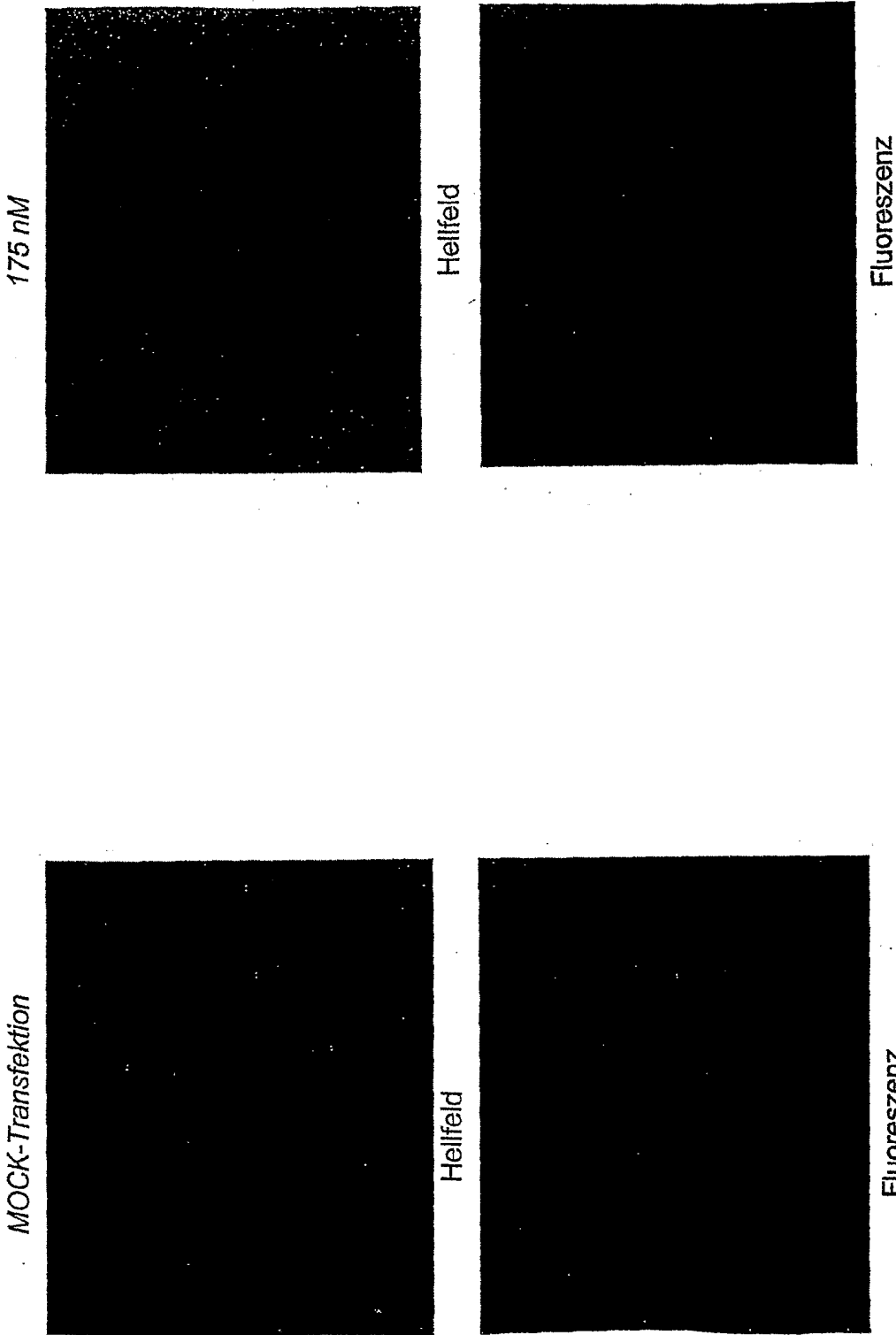


Fig. 27

SEQUENZPROTOKOLL

<110> Ribopharma AG

5 <120> Verfahren zur Hemmung der Expression
eines Zielgens

<130>

10 <140>

<141>

<160> 142

15 <170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 2955

<212> DNA

20 <213> Homo sapiens

<300>

<302> Eph A1

<310> NM00532

25

<300>

<302> ephrin A1

<310> NM00532

30 <400> 1

atggagcggc	gctggccccct	ggggctaggg	ctgggtgctgc	tgctctgcgc	cccgtgccc	60
ccgggggcgc	gcgccaagga	agttactctg	atggacacaa	gcaaggcaca	gggagagctg	120
ggctggctgc	tggatcccc	aaaagatggg	tggagtgaac	agcaacagat	actgaatggg	180
acacccctct	acatgtacca	ggactgcccc	atgcaaggac	gcagagacac	tgaccactgg	240
35 cttcgctcca	attggatcta	ccgcggggag	gaggcttccc	gcgtccacgt	ggagctgcag	300
ttcacccgtgc	gggactgcaa	gagtttccct	gggggagccg	ggcctctggg	ctgcaaggag	360
accttcaacc	ttctgtacat	ggagagtgc	caggatgtgg	gcattcagct	ccgacggccc	420
ttgttccaga	aggtaaccac	ggtggctgca	gaccagagct	tcaccattcg	agaccttgcg	480
tctggctccg	tgaagctgaa	tgtggagcgc	tgctctctgg	gccgcctgac	ccgccgtggc	540
40 ctctacctcg	ctttccacaa	cccgggtgcc	tgtgtggccc	tggtgtctgt	ccgggtcttc	600
taccagcgct	gtcctgagac	cctgaatggc	ttggcccaat	tcccagacac	tctgcctggc	660
ccgctgggt	tggtggaagt	ggcgggcacc	tgcttgcccc	acgcgcgggc	cagccccagg	720
ccctcaggtg	caccccgcat	gcactgcagc	cctgatggcg	agtggctggg	gcctgtagga	780
cggtgccact	gtgagcctgg	ctatgaggaa	ggtggcagtg	gcgaagcatg	tggtgcctgc	840
45 cctagcggct	cctaccggat	ggacatggac	acacccatt	gtctcacgtg	ccccagcag	900
agcactgctg	agtctgaggg	ggccaccatc	tgtacctgtg	agagcggcca	ttacagagct	960
ccgggggagg	gccccagggt	ggcatgcaca	ggtccccct	cggccccccg	aaacctgagc	1020
ttctctgcct	cagggactca	gctctccctg	cgttgggaac	ccccagcaga	tacgggggga	1080
cgccaggatg	tcagatacag	tgtgaggtgt	tcccagtgct	agggcacagc	acaggacggg	1140
50 gggccctgcc	agccctgtgg	ggtgggcgtg	cacttctcgc	cggggggccc	ggcgctcacc	1200
acacctgcag	tgcatgtcaa	tggccttgaa	ccttatgcc	actacacctt	taatgtggaa	1260
gcccaaaatg	gagtgtcagg	gctgggcagc	tctggccatg	ccagcacctc	agtcagcatc	1320
agcatggggc	actgtcaggc	ctgtctctga	gactgggtga	gaaagaaccg	gaaagaaccg	1380
aggcaactag	agctgacctg	ggcgggggtc	cggccccgaa	gccctggggc	gaacctgacc	1440
55 tatgagctgc	acgtgctgaa	ccaggatgaa	gaacgggtacc	agatgggtct	agaacccagg	1500
gtcttgctga	cagagctgca	gcctgacacc	catatacatc	tcagagtcgc	aatgctgacc	1560
ccactgggtc	ctggcccttt	ctcccctgat	catagtttc	ggaccagccc	accagtgtcc	1620
aggggctgga	ctggaggaga	gattgtagcc	gtcatctttg	ggctgctgct	tggtgcagcc	1680
ttgctgcttg	ggatttctct	tttccgggtc	aggagagccc	agcggcagag	gcagcagagg	1740
60 cacgtgaccg	cgccaccgat	gtggatcgag	aggacaagct	gtgctgaagc	cttatgtggg	1800
acctccaggc	ataccaggac	cctgcacagg	gagccttgga	ctttacccgg	aggctgggtc	1860
aattttcctt	cccgggagct	tgatccagcg	tggctgatgg	tggacactgt	cataggagaa	1920

	ggagagttttg	gggaagtgtg	tcgaggggacc	ctcagggtccc	ccagccagga	ctgcaagact	1980
	gtggccatta	agaccttaaa	agacacatcc	ccagggtggcc	agtgggtggaa	cttccttcga	2040
	gaggcaacta	tcatggggcca	gtttagccac	cgcgatattc	tgcattctgga	aggcgtcgtc	2100
5	acaaagcgaa	agccgatcat	gatcatcaca	gaatttatgg	agaatgcagc	cctggatgcc	2160
	ttcctgaggg	agcgggagga	ccagctggtc	cctgggcagc	tagtggccat	gctgcagggc	2220
	atagcatctg	gcatgaacta	cctcagtaat	cacaattatg	tccaccggga	cctggctgcc	2280
	agaaacatct	tgggtgaatca	aaacctgtgc	tgcaagggtg	ctgacttttg	cctgactcgc	2340
	ctcctggatg	actttgatgg	cacatacgaa	accagggag	gaaagatccc	tatccgttgg	2400
10	acagccccctg	aagccattgc	ccatcggatc	ttcaccacag	ccagcgaatg	gtggagcttt	2460
	gggatttgtg	tgtgggaggt	gctgagcttt	ggggacaagc	cttatgggga	gatgagcaat	2520
	caggagggtta	tgaagagcat	tgaggatggg	taccggttgc	cccctcctgt	ggactgccct	2580
	gccccctctgt	atgagctcat	gaagaactgc	tgggcatatg	accgtgcccc	ccggccacac	2640
	ttccagaagc	ttcaggcaca	tctggagcaa	ctgcttgcca	acccccactc	cctgcggacc	2700
15	attgccaact	ttgaccccag	ggtgactctt	cgccctgccc	gcctgagtg	ctcagatggg	2760
	atccccgtatc	gaaccgtctc	tgagtggctc	gagtcacatac	gcatgaaacg	ctacatcctg	2820
	cacttccact	cggtcgggct	ggacaccatg	gagtgtgtgc	tggagctgac	cgctgaggac	2880
	ctgacgcaga	tgggaatcac	actgccccgg	caccagaagc	gcattctttg	cagtattcag	2940
	ggattcaagg	actga					2955
20	<210> 2						
	<211> 3042						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
25	<300>						
	<302> ephrin A2						
	<310> XM002088						
30	<400> 2						
	gaagtgcgc	gcaggccggc	gggcgggagc	ggacaccgag	gccggcgtgc	aggcgtgcgg	60
	gtgtgcggga	gccgggctcg	gggggatcgg	accgagagcg	agaagcgcg	catggagctc	120
	caggcagccc	gcgcctgctt	cgccctgctg	tggggctgtg	cgctggccgc	ggccgcggcg	180
35	gcgcagggca	aggaagtgg	actgctggac	tttgctgcag	ctggagggga	gctcggctgg	240
	ctcacacacc	cgtatggcaa	aggggtgggac	ctgatgcaga	acatcatgaa	tgacatgcc	300
	atctacatgt	actccgtgtg	caacgtgatg	tctggcgacc	aggacaactg	gctccgcacc	360
	aactgggtgt	accgaggaga	ggctgagcgt	atcttcattg	agctcaagtt	tactgtacgt	420
	gactgcaaca	gcttccctgg	tggcgccagc	tcctgcaagg	agactttcaa	cctctactat	480
40	gccgagtcgg	acctggacta	cggcaccaac	ttccagaagc	gcctgttcac	caagattgac	540
	accattgcgc	cggatgagat	caccgtcagc	agcgacttcg	aggcacgcca	cgtgaagctg	600
	aacgtggagg	agcgtctcgt	ggggccgctc	accgccaaag	gcttctacct	ggccttcag	660
	gatatcggtg	cctgtgtggc	gctgctctcc	gtccgtgtct	actacaagaa	gtgccccgag	720
	ctgctgcagg	gcctggccca	cttccctgag	accatcgccg	gctctgatgc	accttccctg	780
45	gccactgtgg	ccggcacctg	tgtggaccat	gccgtggtgc	caccgggggg	tgaagagccc	840
	cgtatgcact	gtgcagtgg	tggcagtggt	ctgggtgccc	ttgggcagtg	cctgtgccag	900
	gcaggctacg	agaaggtgga	ggatgcctgc	caggcctgct	cgcttgattt	ttttaagttt	960
	gaggcatctg	agagcccctg	cttgagtgct	cctgagcaca	cgctgccatc	ccctgagggg	1020
	gccacctcct	gcgagtgtga	ggaaggcttc	ttccgggcac	ctcaggaccc	agcgtcgatg	1080
50	ccttgcacac	gacccccctc	cgccccacac	tacctcacag	ccgtgggcat	gggtgccaag	1140
	gtggagctgc	gctggacgcc	ccctcaggac	agcgggggcc	gcgaggacat	tgtctacagc	1200
	gtcacctgcg	aacagtgtct	gcccagtgct	ggggaatgcg	ggcgtgtgta	ggccagtgtg	1260
	cgctactcgg	agcctcctca	cggactgacc	cgcaccagtg	tgacagttag	cgacctggag	1320
	ccccacatga	actacacctt	caccgtggag	gcccgcaatg	gcgtctcagg	cctggtaaac	1380
55	agccgcagct	tccgtactgc	cagtgtcagc	atcaaccaga	cagagcccc	caagggtgag	1440
	ctggaggggc	gcagcaccac	ctcgcttagc	gtctcctgga	gcattcccc	gccgcagcag	1500
	agccgagtgt	ggaagtacga	ggtcacttac	cgcaagaagg	gagactccaa	cagctacaat	1560
	gtgcgcgcga	ccgagggttt	ctccgtgacc	ctggacgacc	tggccccaga	caccacctac	1620
	ctgggtccagg	tgcaggcact	gacgcaggag	ggccaggggg	ccggcagcaa	ggtgcacgaa	1680
	ttccagacgc	tgtccccgga	gggatctggc	aacttggcgg	tgattggcgg	cgtggctgtc	1740
60	ggtgtggtcc	tgcttctggg	gctggcagga	gttggcttct	ttatccaccg	caggaggaag	1800
	aaccagcgtg	cccgccagtc	cccgaggagc	gtttacttct	ccaagtcaga	acaactgaag	1860
	cccctgaaga	catacgtgga	ccccacaca	tatgaggacc	ccaaccaggc	tgtgttgaag	1920

5 ttcactaccg agatccatcc atcctgtgtc actcggcaga aggtgatcgg agcaggagag 1980
 tttggggagg tgtacaaggg catgctgaag acatcctcgg ggaagaagga ggtgccgggtg 2040
 gccatcaaga cgctgaaagc cggctacaca gagaagcagc gagtggactt cctcggcgag 2100
 gccggcatca tggggccagtt cagccaccac aacatcatcc gcctagaggg cgtcatctcc 2160
 aaatacaagc ccatgatgat catcactgag tacatggaga atggggccct ggacaagttc 2220
 cttcggggaga aggatggcga gttcagcgtg ctgcagctgg tgggcatgct gcggggcctc 2280
 gcagctggca tgaagtacct ggccaacatg aactatgtgc accgtgacct ggctgcccg 2340
 aacatcctcg tcaacagcaa cctgggtctgc aagggtgtctg actttggcct gtcccgctg 2400
 ctggaggacg accccgaggg cactacacc accagtggcg gcaagatccc catccgctgg 2460
 10 accgccccgg agggccatttc ctaccggaag ttcacctctg ccagcgacgt gtggagcttt 2520
 ggcattgtca tgtgggaggt gatgacctat ggcgagcggc cctactggga gttgtccaac 2580
 cacgaggtga tgaaagccat caatgatggc ttccggctcc ccacacccat ggactgcccc 2640
 tccgccatct accagctcat gatgcagtgc tggcagcagg agcgtgcccc ccgccccaa 2700
 ttcgctgaca tcgtcagcat cctggacaag ctcatctctg cccctgactc cctcaagacc 2760
 15 ctggctgact ttgacccccg cgtgtctatc cggctcccca gcacgagcgg ctccggagggg 2820
 gtgcccttcc gcacggtgtc cgagtggctg gagtccatca agatgcagca gtatacggag 2880
 cacttcatgg cggccggcta cactgccatc gagaagggtg tgcagatgac caacgacgac 2940
 atcaagagga ttgggtgctg gctgcccggc caccagaagc gcatcgcta cagcctgctg 3000
 20 ggactcaagg accaggtgaa cactgtgggg atccccatct ga 3042

<210> 3
 <211> 2953
 <212> DNA
 25 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> ephrin A3
 <310> NM005233

30 <400> 3

atggattgtc agctctccat cctcctcctt ctgagctgct ctgttctcga cagcttcggg 60
 gaactgattc cgcagccttc caatgaagtc aatctactgg attcaaaaac aattcaaggg 120
 gagctgggct ggatctctta tccatcacat ggggtgggaag agatcagtg tgtggatgaa 180
 35 cattacacac ccatcaggac ttaccagggtg tgcaatgtca tggaccacag tcaaaacaat 240
 tggctgagaa caaactgggt ccccgaggaa tcagctcaga agatttatgt ggagctcaag 300
 ttactctctc gagactgcaa tagcattcca ttggttttag gaacttgcaa ggagacattc 360
 aacctgtact acatggagtc tgatgatgat cctggggtga aatttcgaga gcatcagttt 420
 acaaagattg acaccattgc agctgatgaa agtttctact aaatggatct tggggaccgt 480
 40 attctgaagc tcaacactga gattagagaa gtaggtcctg tcaacaagaa gggattttat 540
 ttggcatttc aagatgttgg tgcttgtgtt gccttgggtg ctgtgagagt atacttcaaa 600
 aagtgcccat ttacagttaa gaatctggct atgtttccag acacggtacc catggactcc 660
 cagtcctctg tggaggttag agggcttctg gtcaacaatt ctaaggagga agactcctca 720
 aggatgtact gcagtacaga aggcgaatgg cttgtaccca ttggcaagtg ttcttgcaat 780
 45 gctggctatg aagaaagagg ttttatgtgc caagcttgtc gaccagggtt ctacaaggca 840
 ttggatggta atatgaagtg tgctaagtgc ccgcctcaca gttctactca ggaagatgg 900
 tcaatgaact gcaggtgtga gaataattac ttccgggcag acaaagacct tccatccatg 960
 gcttgtatccc gacctccatc ttcaccaaga aatgttatct ctaatatataa cgagacctca 1020
 gttatcctgg actggagttg gccctgggac acaggaggcc ggaaagatgt taccttcaac 1080
 50 atcatatgta aaaaatgtgg gtggaatata aaacagtgtg agccatgcag cccaaatgtc 1140
 cgcttctctc ctgcagagtt tggactcacc aacaccacgg tgacagtgac agacctctctg 1200
 gcacatacta actacacctt tgagattgat gccgttaatg ggggtgtcaga gctgagctcc 1260
 ccaccaagac agtttctgc ggctagcatc acaactaatc aggtctgtcc atcacctgtc 1320
 ctgacgatta agaaagatcg gacctccaga aatagcatct ctttgtctctg gcaagaacct 1380
 55 gaacatccta atgggatcat attggactac gaggtcaaat actatgaaaa gcagggaacaa 1440
 gaacaaggtt ataccattct gagggcaaga ggcacaaatg ttaccatcag tagcctcaag 1500
 cctgacacta tatacgtatt ccaaatccga gcccgaaacg ccgctggata tgggacgaac 1560
 agccgcaagt ttgatgttga aactagtcca gctctttct ccactctctg tgaaagtagc 1620
 caagtgggtc tgatgcccat ttcagcgcca gtagcaatta ttctcctcac tgttgtcatc 1680
 60 tatgttttga ttgggaggtt ctgtggctat aagtcaaaac atggggcaga tgaaaaaaga 1740
 cttcattttt gcaatgggca tttaaaactt ccagggtctca ggacttatgt tgacccacat 1800
 acatatgaag accctaccca agctgttcat gagtttgcca aggaattgga tgccaccaac 1860

	atattccattg	ataaaagttgt	tggagcaggt	gaatttgagg	agggtgtgcag	tggtcgctta	1920
	aaacttcctt	caaaaaaaga	gatttcagtg	gccattaaaa	ccctgaaagt	tggctacaca	1980
	gaaaagcaga	ggagagactt	cctggggagaa	gcaagcatta	tgggacagtt	tgaccacccc	2040
5	aatatcattc	gactggaagg	agttgtttacc	aaaagtaagc	cagttatgat	tgtcacagaa	2100
	tatatcgaga	atgggttcctt	ggatagtttc	ctacgtaaac	acgatgccca	gtttactgtc	2160
	attcagctag	tgggggatgct	tcgaggggata	gcatctggca	tgaagtacct	gtcagacatg	2220
	ggctatgttc	accgagacct	cgctgctcgg	aacatcttga	tcaacagtaa	cttggtgtgt	2280
	aagggtttctg	atttcggact	ttcgcggtgtc	ctggaggatg	accagaagc	tgcttataca	2340
10	acaagaggag	ggaagatccc	aatcaggttg	acatcaccag	aagctatagc	ctaccgcaag	2400
	ttaacgctcag	ccagcgatgt	atggagttat	gggattgttc	tctggggaggt	gatgtcttat	2460
	ggagagagac	catactggga	gatgtccaat	caggatgtaa	ttaaagctgt	agatgagggc	2520
	tatcgactgc	caccccccat	ggactgccc	gctgccttgt	atcagctgat	gctggactgc	2580
	tggcagaaag	acaggaacaa	cagacccaag	tttgagcaga	ttgttagtat	tctggacaag	2640
15	cttatccgga	atcccggcag	cctgaagatc	atcaccagtg	cagccgcaag	gccatcaaac	2700
	cttcctcttg	accaaagcaa	tgtggatata	tctaccttc	gcacaacagg	tgactggctt	2760
	aatggtgtcc	ggacagcaca	ctgcaaggaa	atcttcacgg	gcgtggagta	cagttcttgt	2820
	gacacaatag	ccaagatttc	cacagatgac	atgaaaaagg	ttggtgtcac	cgtggttggg	2880
	ccacagaaga	agatcatcag	tagcattaaa	gctctagaaa	cgcaatcaaa	gaatggccca	2940
20	gttcccgtgt	aaa					2953
	<210>	4					
	<211>	2784					
	<212>	DNA					
25	<213>	Homo sapiens					
	<300>						
	<302>	ephrin A4					
	<310>	XM002578					
30	<400>	4					
	atggatgaaa	aaaatacacc	aatccgaacc	taccaagtgt	gcaatgtgat	ggaacccagc	60
	cagaataact	ggctacgaac	tgattggatc	acccgagaag	gggctcagag	gggtgatatt	120
35	gagattaaat	tcaccttgag	ggactgcaat	agtcttcocg	gcgtcatggg	gacttgcaag	180
	gagacgttta	acctgtacta	ctatgaatca	gacaacgaca	aagagcgttt	catcagagag	240
	aaccagtttg	tcaaaattga	caccattgct	gctgatgaga	gcttcaccca	atgggacatt	300
	ggtgacagaa	tcatgaagct	gaacaccgag	atccgggatg	tagggccatt	aagcaaaaag	360
	gggtttttacc	tggctttttca	ggatgtgggg	gcctgcacog	ccctgggtatc	agtccgtgtg	420
40	ttctataaaa	agtgctccact	cacagtcocg	aatctggccc	agtttctctga	caccatcaca	480
	ggggctgata	cgtcttccct	ggtggaagtt	cgaggctcct	gtgtcaacaa	ctcagaagag	540
	aaagatgtgc	caaaaattga	ctgtggggca	gatgttgaat	ggctgggtacc	cattggcaac	600
	tgcttatgca	acgctgggca	tgaggagcgg	agcggagaat	gccaaagcttg	caaaaattgga	660
	tattacaagg	ctctctccac	ggatgccacc	tgtgccaaag	gcccacccca	cagctactct	720
45	gtctgggaag	gagccacctc	gtgcacctgt	gaccagggct	ttttcagagc	tgacaacgat	780
	gctgcctcta	tgccctgcac	ccgtccacca	tctgctcccc	tgaacttgat	ttcaaatgtc	840
	aacgagacat	ctgttgacat	ggaatggagt	agccctcaga	atacaggtgg	ccgcaggagc	900
	atttcctata	atgtggtatg	caagaaatgt	ggagctggtg	accccagcaa	gtgccgaccc	960
	tgtggaagtg	gggtccacta	cacccacacg	cagaatggct	tgaagaccac	caaagtctcc	1020
50	atcactgacc	tcctagctca	taccaattac	acctttgaaa	tctgggctgt	gaatggagtg	1080
	tccaaatata	accctaacc	agaccaatca	gtttctgtca	ctgtgaccac	caaccaagca	1140
	gcaccatcat	ccattgcttt	ggtccaggct	aaagaagtc	caagatacac	tgtggcactg	1200
	gcttggtctg	aaccagatcg	gcccaatggg	gtaatcctgg	aatatgaagt	caagtattat	1260
	gagaaggatc	agaatgagcg	aagctatcgt	atagttcgga	cagctgccag	gaacacagat	1320
55	atcaaaaggcc	tgaacctct	cacttcctat	gttttccacg	tgcgagccag	gacagcagct	1380
	ggctatggag	acttctaagt	gcccttggag	gttacaacca	acacagctgc	ttcccggtac	1440
	attggagatg	gggtcaactc	cacagtcctt	ctggtctctg	tctcgggcag	tgtggtgtctg	1500
	gtggtaattc	tcatgtcagc	ttttgtcatc	agccggagac	ggagtaaaata	cagtaaaaggc	1560
	aaacaagaag	cggatgaaga	gaaacatttg	aatcaagggt	taagaacata	tgtggacccc	1620
60	tttacgtacg	aagatcccaa	ccaagcagtg	cgagagtttg	ccaaagaaat	tgacgcaccc	1680
	tgcattaaga	ttgaaaaagt	tataggagtt	ggtgaatttg	gtgaggtatg	cagtgggcgt	1740
	ctcaaaagtgc	ctgggcaag	agagatctgt	gtggcctatc	agactctgaa	agctggttat	1800
	acagacaaac	agaggagaga	cttctctagt	gag			

ccgaacatca ttcacttggga aggcgtgggc actaaatgta aaccagtaat gatcataaca 1920
 gagtacatgg agaattggctc cttggatgca ttcttcagga aaaatgatgg cagattttaca 1980
 gtcatttcagc tgggtgggcat gcttcgtggc attgggtctg ggatgaagta tttatctgat 2040
 atgagctatg tgcattcgtga tctggccgca cggaaacatcc tgggtgaacag caacttgggtc 2100
 5 tgcaaaagtgt ctgatttttgg catgtcccga gtgcttgagg atgatccgga agcagcttac 2160
 accaccagggg gtggcaagat tcctatccgg tggactgcgc cagaagcaat tgcctatcgt 2220
 aaattcacat cagcaagtga tgtatggagc tatggaatcg ttatgtggga agtgatgtcg 2280
 tacgggggaga ggccctattg ggatatgtcc aatcaagatg tgattaaagc cattgaggaa 2340
 ggctatcggg taccctctcc aatggactgc cccattgcgc tccaccagct gatgctagac 2400
 10 tgctggcaga aggagaggag cgacaggcct aaatttgggc agattgtcaa catgttggac 2460
 aaactcatcc gcaaccccaa cagcttgaag aggacaggga cggagagctc cagacctaac 2520
 actgccttgt tggatccaag ctcccttgaa ttctctgctg tggatcagt gggcgatttg 2580
 ctccaggcca ttaaaatgga ccgtataag gataacttca cagctgtgtg ttataaccaca 2640
 ctagaggctg tgggtgcacgt gaaccaggag gacctggcaa gaattggtat cacagccatc 2700
 15 acgcaccaga ataagatttt gagcagtgtc caggcaatgc gaacccaaat gcagcagatg 2760
 cacggcagaa tggttcccgct ctga 2784

<210> 5
 20 <211> 2997
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 25 <302> ephrin A7
 <310> XM004485

<400> 5
 30 atgggtttttc aaactcggta cccttcatgg attattttat gctacatctg gctgctccgc 60
 tttgcacaca caggggagggc gcaggctgcg aaggaagtac tactgctgga ttctaaagca 120
 caacaaacag agttggagtg gatttcctct ccacccaatg ggtgggaaga aattagtggg 180
 ttggatgaga actatacccc gatacgaaca taccagggtg gccaaatcat ggagcccaac 240
 caaaacaact ggctgcggac taactggatt tccaaaggca atgcacaaag gattttttgta 300
 gaattgaaat tcaccctgag ggattgtaac agtcttcctg gactactggg aacttgcaag 360
 35 gaaacatttta atttgtacta ttatgaaaca gactatgaca ctggcaggaa tataagagaa 420
 aacctctatg taaaaataga caccattgct gcagatgaaa gttttaccca aggtgacctt 480
 ggtgaaagaa agatgaagct taacactgag gtgagagaga ttggaccttt gtccaaaaag 540
 ggattctatc ttgccttttc ggatgtaggg gcttgcatag ctttggtttc tgtcaaagtg 600
 tactacaaga agtgctgggc cattattgag aacttagcta tctttccaga tacagtgact 660
 40 ggttcagaat tttcctcttt agtcgagggt cgagggacat gtgtcagcag tgcagaggaa 720
 gaagcggaaa acgccccag gatgcactgc agtcgagaag gagaatgggt agtgcccatt 780
 ggaaaaatgta tctgcaagc aggtaccag caaaaaggag acacttgtga acctgtggc 840
 cgtgggttct acaagtcttc ctctcaagat cttcagtgtc ctcggtgtcc aactcacagt 900
 tttctgata aagaaggctc ctccagatgt gaatgtgaag atgggtatta cagggtcca 960
 45 tctgaccac catacgttgc atgcacaagg cctccatctg caccacagaa cctcattttc 1020
 aacatcaacc aaaccacagt aagtttgaa tggagtccct ctgcagacaa tgggggaaga 1080
 aacgatgtga cctacagaat attgtgtaag cgggtcagtt gggagcagg cgaatgtgtt 1140
 ccctgtggga gtaacattgg atacatgcc cagcagactg gattagagga taactatgtc 1200
 actgtcatgg acctgctagc ccacgctaata tatacttttg aagttgaagc tgtaaatgga 1260
 50 gtttctgact taagccgac ccagaggctc tttgctgctg tcagtatcac cactgggtcaa 1320
 gcagctccct cgcaagttag tggagtaatg aaggagagag tactgcagcg gagtgtcgag 1380
 ctttctggc aggaaccaga gcatcccaat caggatcatca cagaatatga aatcaagtat 1440
 tacgagaaaag atcaaaggga acggacctac tcaacagtaa aaaccaagtc tacttcagcc 1500
 tccattaata atctgaaacc aggaacagtg tatgttttcc agattcgggc ttttactgct 1560
 55 gctgggttatg gaaattacag tcccagactt gatgttgcta cactagagga agctacaggt 1620
 aaaatgtttg aagctacagc tgtctccagt gaacagaatc ctgttattat cattgctgtg 1680
 gttgctgtag ctgggacctt cattttgggt ttcatggtct ttggcttcat cattgggaga 1740
 aggcaactgtg gttatagcaa agctgaccaa gaaggcgatg aagagcttta ctttcatttt 1800
 aaatttccag gcacccaaaac ctacattgac cctgaaacct atgaggacct aaatagagct 1860
 60 gtccatcaat tcgccaagga gctagatgcc tcctgtatta aaattgagcg tgtgattggg 1920
 gcaggagaat tcggtgaagt ctgcagtggc cgtttgaaac ttccagggaa aagagatgtt 1980
 gcagtagcca taaaaacctt gaaagtgggt tacacagaaa aacaaaggag agactttttg 2040

	tgtgaagcaa	gcatcatggg	gcagtttgac	cacccaaatg	ttgtccattt	ggaagggggt	2100
	gttacaagag	ggaaaccagt	catgatagta	atagagttca	tggaaaatgg	agccctagat	2160
	gcattttctca	ggaaacatga	tgggcaatth	acagtcattc	agtttagtagg	aatgctgaga	2220
5	ggaattgctg	ctggaatgag	atattttggct	gatatgggat	atgttcacag	ggaccttgca	2280
	gctcgcaata	ttcttgtcaa	cagcaatctc	gtttgtaaag	tgtcagattt	tggcctgtcc	2340
	cgagttatag	aggatgatcc	agaagctgtc	tatacaacta	ctgggtggaaa	aattccagta	2400
	aggtggacag	cacccgaagc	catccagtac	cggaaattca	catcagccag	tgatgtatgg	2460
	agctatggaa	tagtcatgtg	ggaagttagt	tcttatggag	aaagacctta	ttgggacatg	2520
10	tcaaatacaag	atgtttataaa	agcaatagaa	gaaggttatc	gtttaccagc	acccatggac	2580
	tgcccagctg	gccttcacca	gctaattgtt	gattgttggc	aaaaggagcg	tgctgaaagg	2640
	ccaaaatttg	aacagatagt	tgggaattcta	gacaaaatga	ttcgaaaccc	aaatagtctg	2700
	aaaactcccc	tgggaacttg	tagtaggcca	ataagccctc	ttctggatca	aaacactcct	2760
	gatttcacta	ccttttgttc	agttggagaa	tggctacaag	ctattaagat	ggaaagatat	2820
15	aaagataatt	tcacggcagc	tggctacaat	tcccttgaat	cagtagccag	gatgactatt	2880
	gaggatgtga	tgagtttagg	gatcacactg	gttggctatc	aaaagaaaat	catgagcagc	2940
	attcagacta	tgagagcaca	aatgctacat	ttacatggaa	ctggcattca	agtgtga	2997
20	<210> 6						
	<211> 3217						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
25	<300>						
	<302> ephrin A8						
	<310> XM001921						
	<400> 6						
30	ncbsncvwr	mdnctdrtn	nmstrctrst	tanmymsar	chbmdrtnc	tdstrctrn	60
	mstmmtan	rmtsndhstr	ycbardasna	stagnbank	rahcsmdat	washtmant	120
	hdbrandnkb	arggnbankh	msanshahar	tntanmycsm	bmrnarnv	tnhmsansha	180
	hamrnaaccs	snmvrsnmga	tggccccgc	cggggccgc	ctgccccctg	cgctctgggt	240
	cgtcacggcc	gcggcggcgg	cggccacctg	cgtgtccgcg	gcgcgcggcg	aagtgaattt	300
35	gctggacacg	tcgaccatcc	acggggactg	gggctggctc	acgtatccgg	ctcatgggtg	360
	ggactccatc	aacgaggtgg	acgagtcctt	ccagcccatc	cacacgtacc	aggtttgcaa	420
	cgtcatgagc	cccaaccaga	acaactgggt	gcgcacgagc	tgggtcccc	gagacggcgc	480
	ccggcgcgct	tatgctgaga	tcaagtttac	cctgcgcgac	tgcaacagca	tgccctgggt	540
	gctgggcacc	tgcaaggaga	ccttcaacct	ctactacctg	gagtcggacc	gcgacctggg	600
40	ggccagcaca	caagaaagcc	agttcctcaa	aatcgacacc	attgcggccg	acgagagctt	660
	cacaggtgcc	gaccttgggt	tgccggcgct	caagctcaac	acggaggtgc	gcagtggtgg	720
	tccccctcagc	aagcgcggct	tctacctggc	cttccaggac	ataggtgcct	gcctggccat	780
	cctctctctc	cgcattctact	ataagaagtg	cctgcctatg	gtgcgcaatc	tggctgcctt	840
	ctcggaggca	gtgacggggg	cgcactcgct	ctcactgggt	gaggtgaggg	gccagtgcgt	900
	gcggcactca	gaggagcggg	acacacccaa	gatgtactgc	agcgcggagg	gcgagtggtt	960
45	cgtgcccata	ggcaaatgcg	tgtgcagtg	cggctacgag	gagcggcggg	atgcctgtgt	1020
	ggcctgtgag	ctgggcttct	acaagtcagc	ccctggggac	cagctgtgtg	cccgtgccc	1080
	tccccacagc	cactccgcag	ctccagccgc	ccaagcctgc	cactgtgacc	tcagctacta	1140
	ccgtgcagcc	ctggacccgc	cgtcctcagc	ctgcaccccg	ccaccctcgg	caccagtga	1200
	cctgatctcc	agtgtgaatg	ggacatcagt	gactctggag	tgggccccct	ccctggaccc	1260
50	aggtggccgc	agtgcacatc	cctacaatgc	cgtgtgcgcg	cgctgcccct	gggcactgag	1320
	ccgctgcgag	gcatgtggga	gcggcaccgc	ctttgtgccc	cagcagacaa	gcctgtgtga	1380
	ggccagcctg	ctgggtggca	acctgctggc	ccacatgaac	tactccttct	ggatcgaggc	1440
	cgtcaatggc	gtgtccgacc	tgagccccga	gccccgcggg	gccgtgtggg	tcaacatcac	1500
	cacgaaccag	gcagccccgt	cccaggtggg	ggtgatccgt	caagagcggg	cggggcagac	1560
55	cagcgtctcg	ctgctgtggc	aggagcccg	gcagccgaac	ggcatcatcc	tggagtatga	1620
	gatcaagtac	tacgagaagg	acaaggagat	gcagagctac	tccaccctca	aggccgtcac	1680
	caccagagcc	acgcgtctcg	gcctcaagcc	gggaccccg	tacgtgttcc	aggtccgagc	1740
	ccgcacctca	gcaggctgtg	gccgcttcag	ccaggccatg	gaggtggaga	ccgggaaacc	1800
	ccggccccgc	tatgacacca	ggaccattgt	ctggatctgc	ctgacgctca	tcacgggcct	1860
60	ggtggtgctt	ctgctcctgc	tcatctgcaa	gaagaggcac	tgtggctaca	gcaaggcctt	1920
	ccaggactcg	gacgaggaga	agatgcacta	tcagaatgga	caggcacccc	cactgtcttt	1980
	cctgcctctg	catcaccccc	cgggaaagct	cccagagccc	cagttctatg	cggaaaccca	2040

	cacctacgag	gagccaggcc	ggggggggccg	cagtttctact	cgggagatcg	aggcctctag	2100
	gatccacatc	gagaaaaatca	tcgggtctctg	agactccggg	gaagtctgct	acgggagggt	2160
	gcgggtgcc	gggcagcggg	atgtgcccgt	ggccatcaag	gcctcaaag	ccggctacac	2220
	ggagagacag	aggcgggact	tcctgagcga	ggcgtccatc	atggggcaat	tcgacctacc	2280
5	caacatcatc	cgctcgagg	gtgtcgtcac	ccgtggccgc	ctggcaatga	ttgtgactga	2340
	gtacatggag	aacggctctc	tggacacctt	cctgaggacc	cacgacgggc	agttcaccat	2400
	catgcagctg	gtgggcatgc	tgagaggagt	gggtgccggc	atgcgtacc	tctcagacct	2460
	gggctatgtc	caccgagacc	tggccgccc	caacgtcctg	gttgacagca	acctgggtctg	2520
	caaggtgtct	gacttcgggc	tctcacgggt	gctggaggac	gacccggatg	ctgcctacac	2580
10	caccacgggc	gggaagatcc	ccatccgctg	gacggcccca	gaggccatcg	ccttcgcgcac	2640
	cttctcctcg	gccagcgacg	tgtggagctt	cggcgtggtc	atgtgggagg	tgctggccta	2700
	tggggagcgg	ccctactgga	acatgaccaa	ccgggatgtc	atcagctctg	tggaggaggg	2760
	gtaccgcctg	cccgaccca	tgggtgccc	ccacgcctg	caccagctca	tgctcgactg	2820
	ttggcacaag	gaccgggcgc	agcggcctcg	cttctcccag	attgtcagtg	tcctcgatgc	2880
15	gctcatccgc	agcctgaga	gtctcagggc	caccgccaca	gtcagcaggt	gcccaccccc	2940
	tgccttcgctc	cggagctgct	ttgacctccg	agggggcagc	ggtggcgggtg	ggggcctcac	3000
	cgtgggggac	tggctggact	ccatccgcat	gggcccgtac	cgagaccact	tcgctgcggg	3060
	cggatactcc	tctctgggca	tgggtgctacg	catgaacgcc	caggacgtgc	gcgccctggg	3120
	catcaccctc	atgggccacc	agaagaagat	cctgggcagc	attcagacca	tgcgggccca	3180
20	gctgaccagc	accaggggc	cccgccggca	cctctga			3217
	<210> 7						
	<211> 1497						
25	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
	<308> U83508						
30	<300>						
	<302> angiopoietin 2						
	<310> U83508						
35	<400> 7						
	atgacagttt	tcctttcctt	tgttttcttc	gctgccattc	tgactcacat	aggggtgcagc	60
	aatcagcgcc	gaagtccaga	aaacagtggg	agaagatata	accggattca	acatgggcaa	120
	tgtgcctaca	ctttcattct	tcagaaacac	gatggcaact	gtcgtgagag	tacgacagac	180
	cagtacaaca	caaacgctct	gcagagagat	gctccacacg	tggaaccgga	tttctcttcc	240
40	cagaaaacttc	aacatctgga	acatgtgatg	gaaaattata	ctcagtggct	gcaaaaactt	300
	gagaattaca	ttgtggaaaa	catgaagtgc	gagatggccc	agatacagca	gaatgcagtt	360
	cagaaccaca	cggctaccat	gctggagata	ggaaccagcc	tcctctctca	gactgcagag	420
	cagaccagaa	agctgacaga	tgttgagacc	caggtactaa	atcaaaacttc	tcgacttgag	480
	atacagctgc	tggagaattc	attatccacc	tacaagctag	agaagcaact	tcttcaacag	540
45	acaaatgaaa	tcttgaagat	ccatgaaaaa	aacagtttat	tagaacataa	aatcttagaa	600
	atggaaggaa	aacacaaggga	agagttggac	accttaaagg	aagagaaaga	gaaccttcaa	660
	ggcttgggta	ctcgtcaaac	atatataatc	caggagctgg	aaaagcaatt	aaacagagct	720
	accaccaaca	acagtgtcct	tcagaagcag	caactggagc	tgatggacac	agtccacaac	780
	cttgtcaatc	tttgcactaa	agaaggtgtt	ttactaaagg	gaggaaaaag	agaggaagag	840
50	aaaccattta	gagactgtgc	agatgtatat	caagctgggt	ttaataaaaag	tggaatctac	900
	actattttata	ttaataatat	gccagaaccc	aaaaagggtg	tttgcaatat	ggatgtcaat	960
	gggggagggt	ggactgtaat	acaacatcgt	gaagatggaa	gtctagattt	ccaaagaggc	1020
	tggaagggaat	ataaaaatggg	ttttggaaat	ccctccggtg	aatattggct	ggggaatgag	1080
	tttatTTTTg	ccattaccag	tcagaggcag	tacatgctaa	gaattgagtt	aatggactgg	1140
55	gaaggggaacc	gagcctattc	acagtatgac	agattccaca	taggaaatga	aaagcaaaac	1200
	tataggttgt	atttaaaagg	tcacactggg	acagcaggaa	aacagagcag	cctgatctta	1260
	cacggtgctg	atttcagcac	taaagatgct	gataatgaca	actgtatgtg	caaagtgtcc	1320
	ctcatgttaa	caggaggatg	gtggtttgat	ccttggtggc	cctccaatct	aaatggaatg	1380
	ttctatactg	cgggacaaaa	ccatggaaaa	ctgaatggga	taaagtggca	ctacttcaaa	1440
60	gggcccagtt	actccttacg	ttccacaact	atgatgatc	gacctttaga	tttttga	1497

<210> 8
<211> 3417
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<310> XM001924

<300>
<302> Tie1

<400> 8
atgggtctggc ggggtgcccc tttcttgctc cccatcctct tcttggttc tcatgtgggc 60
gcggcggtgg acctgacgct gctggccaac ctgcggctca cggaccccc ggcgttcttc 120
15 ctgacttgcg tgtctgggga ggccggggcg gggaggggct cggacgcctg gggcccgccc 180
ctgctgctgg agaaggacga ccgtatcgtg cgcaccccg cggggccacc cctgcgcctg 240
gcgcgcaacg gttcgcacca ggtcacgctt cgcggcttct ccaagccctc ggacctcgtg 300
ggcgtcttct cctgcgtggg cgggtgctggg gcgcggcgca cgcgcgtcat ctacgtgcac 360
aacagccctg gagcccacct gcttccagac aaggtcacac acactgtgaa caaagggtgac 420
20 accgctgtac tttctgcacg tgtgcacaag gagaagcaga cagacgtgat ctggaagagc 480
aacggatcct acttctacac cctggactgg catgaagccc aggatgggcg gttcctgctg 540
cagctcccaa atgtgcagcc accatcgagc ggcattctaca gtgccactta cctggaagcc 600
agccccctgg gcagcgcctt ctttcggctc atcgtgcggg gttgtggggc tgggcgctgg 660
gggcccaggct gtaccaagga gtgccagggt tgcctacatg gaggtgtctg ccacgacct 720
25 gacggcgaat gtgtatggcc ccttggttcc actggcaccg gctgtgaaca ggccctgcaga 780
gagggccggtt ttgggcagag ctgccaggag cagtgccag gcatacagg ctgccggggc 840
ctcaccttct gcctcccaga cccctatggc tgctcttggt gatctggctg gagaggaaagc 900
cagtgccaaag aagcttgctg ccctggctcat tttggggctg attgccgact ccagtgccag 960
tgtcagaatg gtggcacttg tgaccgggtt agtggttggt tctgccccctc tgggtggcat 1020
30 ggagtgcact gtgagaagtc agaccggatc cccagatcc tcaacatggc ctcagaactg 1080
gagttcaact tagagacgat gccccggatc aactgtgcag ctgcagggaa ccccttcccc 1140
gtgcggggca gcataagact acgcaagcca gacggcactg tgctcctgtc caccaaggcc 1200
attgtggagc cagagaagac cacagctgag ttcgaggtgc cccgcttggg tcttgccggac 1260
agtgggttct gggagtgcgg tgtgtccaca tctggcggcc aagacagccg gcgcttcaag 1320
35 gtcaatgtga aagtgcctcc cgtgccccctg gctgcacctc ggctcctgac caagcagagc 1380
cgccagcttg tggctctccc gctggtctcg ttctctgggg atggacccat ctccactgtc 1440
cgctgcactg accggcccca ggacagtacc atggactggg cgaccattgt ggtggacccc 1500
agtgagaacg tgacgttaat gaacctgagg ccaaagacag gatacagtg tctgtgtgcag 1560
ctgagccggc caggggaagg aggagagggg gcctgggggc ctcccacct catgaccaca 1620
40 gactgtcctg agcctttgtt gcagccgtgg ttggagggct ggcatgtgga aggcactgac 1680
cggtgtcgag tgagctggtc cttgcccttg gtgcccgggc cactggtggg cgacggtttc 1740
ctgctgcgcc tgtgggacgg gacacggggg caggagcggc gggagaaact ctcaccccc 1800
cagggccgca ctgccctcct gacgggactc acgcctggca cccactacca gctggatgtg 1860
cagctctacc actgcacct cctgggcccc gcctcgcccc ctgcacacgt gcttctgccc 1920
45 cccagtgggc ctccagcccc ccgacacctc cagcccagg cctctcaga ctccgagatc 1980
cagctgacat ggaagcaccg ggaggtctg cctggggcaa tatccaagta cgttgtggag 2040
gtgcagggtg ctgggggtgc aggagaccca ctgtggatag acgtggacag gcctgaggag 2100
acaagcacca tcatcctgtg cctcaacgcc agcacgcgtt acctcttccg catgcggggc 2160
agcattcagg ggctcgggga ctggagcaac acagtagaag agtccacctt gggcaacggg 2220
50 ctgcaggctg agggcccaat ccaagagagc cgggcagctg aagaggggct ggatcagcag 2280
ctgatcctgg cgggtggtggg ctccgtgtct gccacctgcc tcaccatcct ggctgcccct 2340
ttaacctggg ttgtcatccg cagaagctgc ctgcacogga gacgcacctt cactaccag 2400
tcaggctcgg gcgaggagac catcctgcag ttcatgctcag ggaccttgac acttaccogg 2460
cggccaaaac tgcagcccg gcccctgagc taccagtgct tagagtggga ggacatcacc 2520
55 tttgaggacc tcatcgggga ggggaacttc ggccagggtc tccggggccat gatcaagaag 2580
gacgggctga agatgaacgc agccatcaaa atgctgaaag agtatgcctc tgaatatgac 2640
catccctgact ttgctgggaga actggaagtt ctgtgcaaat tggggcatca cccaacatc 2700
atcaacctcc tggggggcctg taagaaccca ggttacttgt atatcgctat tgaatatgcc 2760
ccctacggga acctgctaga tttctgctgg aaaagccggg tcctagagac tgacccagct 2820
60 tttgctcgag agcatgggac agcctctacc cttagctccc ggccagctgct gcgtttcgcc 2880
agtgatgcgg ccaatggcat gcagtacctg agtgagaagc agttcatcca cagggaacct 2940
gctgcccggg atgtgctggg cggagagaac ctggcctcca agattgcaga cttcggcctt 3000

5 tctcggggag aggaggttta tgtgaagaag acgatggggc gtctccctgt gcgctggatg 3060
 gccattgagt ccctgaacta cagtgtctat accaccaaga gtgatgtctg gtccttttga 3120
 gtccctctttt gggagatagt gagccttgga ggtacaccct actgtggcat gacctgtgcc 3180
 gagctctatg aaaagctgcc ccagggctac cgcatggagc agcctcgaaa ctgtgacgat 3240
 gaagtgtacg agctgatgcg tcagtgtctgg cgggaccgtc cctatgagcg accccccttt 3300
 gccagattg cgctacagct aggcgcgatg ctggaagcca ggaaggccta tgtgaacatg 3360
 tcgctgtttg agaacttcac ttacgcgggc attgatgcca cagctgagga ggcctga 3417

10 <210> 9
 <211> 3375
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> TEK
 <310> L06139

20 <400> 9
 atggactctt tagccagctt agttctctgt ggagtcagct tgctcccttc tggaaactgtg 60
 gaaggtgcc aagggttgat cttgatcaat tccctacctc ttgtatctga tgctgaaaca 120
 tctctcacct gcattgcctc tgggtggcgc ccccatgagc coatcaccat aggaaggac 180
 tttgaagcct taatgaacca gcaccaggat ccgctggaag ttaactcaaga tgtgaccaga 240
 gaatgggcta aaaaagttgt ttggaagaga gaaaaggcta gtaagatcaa tgggtgcttat 300
 25 ttctgtgaag ggcgagttcg aggagaggca atcaggatac gaaccatgaa gatgcgtcaa 360
 caagcttccct tctaccagc tactttaact atgactgtgg acaagggaga taacgtgaac 420
 atatctttca aaaaggatatt gattaaagaa gaagatgcag tgatttacia aaatggttcc 480
 ttcattccatt cagtgcctcg gcatgaagta cctgatattc tagaagtaca cctgcctcat 540
 gctcagcccc aggatgctgg agtgactcag gccaggtata taggaggaaa cctcttcacc 600
 30 tcggccttca ccaggctgat agtccggaga tgtgaagccc agaagtgggg acctgaatgc 660
 aaccatctct gtactgcttg tatgaacaat ggtgtctgcc atgaagatac tggagaatgc 720
 atttgccctc ctgggtttat ggggaaggacg tgtgagaagg cttgtgaact gcacacgttt 780
 ggcagaactt gtaaaagaaag gtgcagtgga caagagggat gcaagtctta tgtgttctgt 840
 ctccctgacc cctatgggtg ttctgtgccc acaggctgga agggctctgca gtgcaatgaa 900
 35 gcatgccacc ctggttttta cgggcccagat tgtaagctta ggtgcagctg caacaatggg 960
 gagatgtgtg atcgcttcca aggatgtctc tgctctccag gatggcaggg gctccagtgt 1020
 gagagagaag gcataccgag gatgacccca aagatagtgg atttgccaga tcatataga 1080
 gtaaacagtg gtaaatttaa toccatttgc aaagcttctg gctggccgct acctactaat 1140
 gaagaaatga ccttggtgaa gccggatggg acagtgtctc atccaaaaga ctttaacat 1200
 40 acggatcatt tctcagtagc catattcacc atccaccgga tccctccccc tgactcagga 1260
 gtttggggtc gcagtgtgaa cacagtggct gggatgggtg aaaagccctt caacatttct 1320
 gttaaagttc ttccaaagcc cctgaatgcc ccaaactgta ttgacactgg acataacttt 1380
 gcttcatcca acatcagctc tgagccttac ttggggatg gaccaatcaa atccaaaga 1440
 cttctataca aaccctgtta tcaactatgag gcttggaac atattcaagt gacaaatgag 1500
 45 attgtttacac tcaactattt ggaacctcgg acagaatatg aactctgtgt gcaactggtc 1560
 cgtcgtggag aggttggggg agggcatcct ggacctgtga gacgtttcac aacagcttct 1620
 atcggaactc ctccctcaag aggtctaaat ctctgccta aaagtcagac cactctaaat 1680
 ttgacctggc aaccaatatt tccaagctcg gaagatgact tttatgttga agtggagaga 1740
 aggtctgtgc aaaaaagtga tcagcagaat attaaagttc caggcaactt gacttcggtg 1800
 50 ctacttaaca acttacatcc caggagagcag tacgtggtcc gagctagagt caacaccaag 1860
 gccagggggg aatggagtga agatctcact gcttggaacc ttagtgacat tcttccctct 1920
 caaccagaaa acatcaagat ttccaacatt acacactcct cggctgtgat ttcttgga 1980
 atattggatg gctattctat ttcttctatt actatccgtt acaagggttca aggcagaat 2040
 gaagaccagc aggttgatgt gaagataaag aatgccacca tcattcagta tcagctcaag 2100
 55 ggcctagagc ctgaaacagc ataccaggtg gacatttttg cagagaacaa catagggtca 2160
 agcaaccag ccttttctca tgaactggtg accctcccag aatctcaagc accagcggac 2220
 ctggaggggg ggaagatgct gcttatagcc atccttggtc ctgctggaat gacctgctg 2280
 actgtgctgt tggcctttct gatcatattg caattgaaga gggcaaatgt gcaaaggaga 2340
 atggcccaag ccttccaaaa cgtgagggaa gaaccagctg tgcagttcaa ctcagggact 2400
 60 ctggccctaa acaggaaggt caaaaacaac ccagatccta caatttatcc agtgcttgac 2460
 tggaatgaca tcaaatttca agatgtgatt ggggagggca attttgccca agttcttaag 2520
 gcgcgcacatc agaaggatgg gttacggatg gatgctgcca tcaaaagaat gaaagaatat 2580

```

5  gcctccaaag atgatcacag ggactttgca ggagaactgg aagttctttg taaacttggga 2640
   caccatccaa acatcatcaa tctcttagga gcatgtgaac atcgaggcta cttgtacctg 2700
   gccattgagt acgcgcccc a tggaaacctt ctggacttcc ttcgcaagag ccgtgtgctg 2760
   gagacggacc cagcatttgc cattgccaat agcaccgcgt ccacactgtc ctcccagcag 2820
   ctcccttca tgcgtgccga cgtggccccg ggcattggact acttgagcca aaaacagttt 2880
   atccacaggg atctggctgc cagaaacatt ttagttggtg aaaactatgt ggcaaaaata 2940
   gcagattttg gattgtcccg aggtcaagag gtgtacgtga aaaagacaat gggaaggctc 3000
   ccagtgcgct ggatggccat cgagtcactg aattacagtg tgtacacaa caacagtgat 3060
   gtatggctct atggtgtgtt actatgggag attgttagct taggaggcac accctactgc 3120
10  gggatgactt gtgcagaact ctacgagaag ctgccccagg gctacagact ggagaagccc 3180
   ctgaactgtg atgatgaggt gtatgatcta atgagacaat gctggcggga gaagccttat 3240
   gagaggccat catttgccca gatattggtg tccttaaaca gaatgttaga ggagcgaaag 3300
   acctacgtga ataccacgct ttatgagaag tttacttatg caggaattga ctgttctgct 3360
   gaagaagcgg cctag                                     3375

<210> 10
<211> 2409
<212> DNA
20 <213> Homo sapiens

<300>

<300>
25 <302> beta5 integrin
   <310> X53002

<400> 10
30 ncbsncvwnra tgccgcgggc cccggcgccg ctgtacgcct gcctcctggg gctctgcgcg 60
   ctccctgcccc ggctcgcagg tctcaacata tgcactagtg gaagtgccac ctcatgtgaa 120
   gaatgtctgc taatccaccc aaaatgtgcc tgggtgctcca aagaggactt cggaagccca 180
   cggtcctatca cctctcggtg tgatctgagg gcaaaccttg tcaaaaatgg ctgtggaggt 240
   gagatagaga gcccgccag cagcttccat gtccctgagga gcctgcccc ctgagcaag 300
   ggttcgggct ctgcaggctg ggacgtcatt cagatgacac cacaggagat tgccgtgaac 360
35  ctccggcccc gtgacaagac caccctccag ctacaggttc gccagggtgga ggactatcct 420
   gtggacctgt actacctgat ggacctctcc ctgtccatga aggatgactt ggacaatatc 480
   cggagctctg gcaccaaact cgcggaggag atgaggaagc tcaccagcaa cttccgggtg 540
   ggattttgggt cttttgttga taaggacatc tctcctttct cctacacggc accgaggtac 600
   cagaccaatc cgtgcattgg ttacaagttg tttccaaatt gcgtccccct ctttggggtt 660
40  cgccatctgc tgccctctcac agacagagtg gacagcttca atgaggaagt tcggaacag 720
   aggggtgtccc ggaaccgaga tgcccttgag gggggccttg atgcagtact ccaggcagcc 780
   gtctgcaagg agaagattgg ctggcgaaag gatgcactgc atttgctggt gttcacaaca 840
   gatgatgtgc cccacatcgc attggatgga aaattgggag gcctggtgca gccacagat 900
   ggccagtgcc acctgaacga ggccaacgag tacacagcat ccaaccagat ggactatcca 960
45  tcccttgcc tgccttgaga gaaattggca gagaacaaca tcaacctcat ctttgcagt 1020
   acaaaaaaac attatatgct gtacaagaat tttacagccc tgatacctgg aacaacggtg 1080
   gagatttttag atggagactc caaaaatatt attcaactga ttattaatgc atacaatagt 1140
   atccgggtcta aagtggagtt gtcagtctgg gatcagcctg aggatcttaa tctcttcttt 1200
   actgctacct gccaaagatg ggtatcctat cctggtcaga ggaagtgtga ggggtctgaag 1260
50  attggggaca cggcatcttt tgaagtatca ttggaggccc gaagctgtcc cagcagacac 1320
   acgggagcatg tgtttgccct gcggcgggtg ggattccggg acagcctgga ggtgggggtc 1380
   acctacaact gcacgtgcgg ctgcagcgtg gggctggaac ccaacagcgc cagggtgcaac 1440
   gggagcggga cctatgtctg cggcctgtgt ggtgcagcc cgggtacct gggcaccagg 1500
   tgcgagtgcc aggatgggga gaaccagagc gtgtaccaga acctgtgccg ggaggcagag 1560
55  ggcaagccac tgtgcagcgg gcgtggggac tgcagctgca accagtgtct ctgcttcgag 1620
   agcgagtttg gcaagatcta tgggcctttc tgtgagtgcg acaacttctc ctgtgccagg 1680
   aacaagggag tcctctgtct aggccatggc gagtgtcact gcggggaatg caagtgccat 1740
   gcaggttaca tcggggacaa ctgtaactgc tcgacagaca tcagcacatg ccggggcaga 1800
   gatggccaga tctgcagcga gcgtgggcac tgtctctgtg ggagtgcca atgcacggag 1860
60  ccgggggcct ttggggagat gtgtgagaag tgccccacct gcccgatgc atgcagcacc 1920
   aagagagatt gcgtcgagtg cctgctgtct cactctggga aacctgacaa ccagacctgc 1980
   cacagcctat gcagggatga ggtgatcaca tgggtggaca ccatcgtgaa agatgaccag 2040

```

gagcgtgtgc tatgttttcta caaaaccgcc aaggactgcg tcatgatgtt cacctatgtg 2100
 gagctcccca gtgggaagtc caacctgacc gtccctcagg agccagagtg tggaaacacc 2160
 cccaacgcca tgaccatcct cctggctgtg gtccgtagca tcctccttgt tgggcttgca 2220
 ctccctggcta tctggaagct gcttgtcacc atccacgacc ggaggagggt tgc aaagttt 2280
 5 cagagcgagc gatccaggc cgcctatgaa atggcttcaa atccattata cagaaagcct 2340
 atctccacgc acactgtgga ctccaccttc aacaagttca acaaatccta caatggcact 2400
 gtggactga 2409

<210> 11
 <211> 2367
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> beta3 integrin
 <310> NM000212

<400> 11

20 atgcgagcgc ggccgcggcc ccggccgcgc tgggcgactg tgctggcgct gggggcgctg 60
 gcgggcgcttg gcgtaggagg gcccaacatc tgtaccacgc gaggtgtgag ctccctgccag 120
 cagtgccttg ctgtgagccc catgtgtgcc tgggtgctctg atgaggccct gcctctgggc 180
 tcacctcgct gtgacctgaa ggagaatctg ctgaaggata actgtgcccc agaateccatc 240
 gagttccag tgagttaggc ccgagtacta gaggacaggc ccctcagcga caagggctct 300
 25 ggagacagct ccaggtcac tcaagtcagt cccagagga ttgcaactcg gctccggcca 360
 gatgattcga agaattttct catccaagt cggcagggtg aggattacc tgtggacatc 420
 tactacttga tggacctgtc ttactccatg aaggatgac tgtggagcat ccagaacctg 480
 ggtaccaagc tggccacca gatgcgaaag ctccaccagta acctgcggat tggcttcggg 540
 gcatattgtg acaagcctgt gtcaccatac atgtatatct cccaccaga ggccctcgaa 600
 30 aacccctgct atgatatgaa gaccacctgc ttgcccattg ttggctacaa acacgtgctg 660
 acgctaactg accaggtgac ccgcttcaat gaggaagtga agaagcagag tgtgtcacgg 720
 aaccgagatg cccagagggt tggctttgat gccatcatgc aggtctacag ctgtgatgaa 780
 aagattggct ggaggaatga tgcacccac ttgctgggtg ttaccactga tgccaagact 840
 catatagcat tggacggaag gctggcaggc attgtccagc ctaatgacgg gcagtgtcat 900
 35 gttggtagt acaatcatta ctctgcctcc actaccatgg attatccctc tttggggctg 960
 atgactgaga agctatccca gaaaaacatc aatttgatct ttgcagtgac tga aaatgta 1020
 gtcaatctct atcagaacta tagtgagctc atcccaggga ccacagttgg ggttctgtcc 1080
 atggattcca gcaatgtcct ccagctcatt gttgatgctt atgggaaaat ccgttctaaa 1140
 gtagagctgg aagtgcgtga cctccctgaa gagttgtctc tatccttcaa tgccacctgc 1200
 40 ctcaacaatg aggtcatccc tggcctcaag tcttgtatgg gactcaagat tggagacacg 1260
 gtgagcttca gcattgaggc caaggtgcga ggctgtcccc aggagaagga gaagtccttt 1320
 accataaagc ccgtgggctt caaggacagc ctgatcgtcc aggtcacctt tgattgtgac 1380
 tgtgcctgcc aggcccaagc tgaacctaat agccatcgct gcaacaatgg caatgggacc 1440
 tttgagtgtg gggatgtccg ttgtgggccc ggctggctgg gatccagtg tgagtgtcga 1500
 45 gaggaggact atcgcccttc ccagcaggac gaatgcagcc cccgggaggg tcagcccgct 1560
 tgcagccagc ggggcgagtg cctctgtggg caatgtgtct gccacagcag tgactttggc 1620
 aagatcacgg gcaagtactg cgagtgtgac gacttctcct gtgtccgcta caagggggag 1680
 atgtgctcag gccatggcca gtgcagctgt ggggactgcc tgtgtgactc cgactggacc 1740
 ggctactact gcaactgtac cagcgtact gacacctgca tgtccagcaa tgggctgtctg 1800
 50 tgcagcggcc gcggcaagtg tgaatgtggc agctgtgtct gtatccagcc gggctcctat 1860
 ggggacacct gtgagaagt cccacacctgc ccagatgcct gcaccttaa gaaagaatgt 1920
 gtggagtgtg agaagtttga ccgggagccg tacatgaccg aaaataacctg caaccgttac 1980
 tgccgtgacg agattgagtc agtgaaagag cttaaggaca ctggcaagga tgcagtgaat 2040
 tgtacctata agaattgagga tgactgtgtc gtcagattcc agtactatga agattctagt 2100
 55 ggaaagtcca tcctgtatgt ggtagaagag ccagagtgtc ccaagggccc tgacatcctg 2160
 gtggctcctgc tctcagtgat gggggccatt ctgctcattg gccttgccgc cctgctcatc 2220
 ttgaaacctc tcatcaccat ccacgaccga aaagaattcg ggaagaacgc 2280
 gccagagcaa aatgggacac agccaacaac ccactgtata aagaggccac gtctaccttc 2340
 60 accaatatca cgtaccgggg cacttaa 2367

<210> 12

12/95

<211> 3147
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

5 <300>
 <302> alpha v intergrin
 <310> NM0022210

<400> 12

10	atggccttttc	cgccgcggcg	acggctgcgc	ctcgggtcccc	gcggcctccc	gcttcttctc	60
	tcgggactcc	tgctacctct	gtgccgcgcc	ttcaacctag	acgtggacag	tcctgccgag	120
	tactctggcc	ccgaggggaag	ttacttcggc	ttcgccgtgg	atttcttctg	gcccagcgcg	180
	tcttcccgga	tggttcttct	ctggggagct	cccaaagcaa	acaccaccca	gcctgggatt	240
	gtggaaggag	ggcaggtcct	caaagtgtgac	tggtcttcta	ccgcgccgtg	ccagccaatt	300
15	gaatttgatg	caacaggcaa	tagagattat	gccaaaggatg	atccattgga	atttaagtcc	360
	catcagtggt	ttggagcatc	tgtgaggctg	aaacaggata	aaatttttggc	ctgtgcccc	420
	ttgtaccatt	ggagaactga	gatgaaacag	gagcgagagc	ctggttggaa	atgctttctt	480
	caagatggaa	caaagactgt	tgagtatgct	ccatgtagat	cacaagatat	tgatgctgat	540
	ggacagggat	tttgtcaagg	aggattcagc	attgatttta	ctaaagctga	cagagtactt	600
20	cttgggtggc	ctggtagctt	ttattggcaa	ggtcagctta	tttcggatca	agtggcagaa	660
	atcgatatcta	aatacgaacc	caatgtttac	agcatcaagt	ataataacca	attagcaact	720
	cggactgcac	aagctatttt	tgatgacagc	tatttggggt	attctgtggc	tgtcggagat	780
	ttcaatgggtg	atggcataga	tgactttgtt	tcaggagttc	caagagcagc	aaggactttg	840
	ggaatgggtt	atatttatga	tgggaagaac	atgtcctcct	tatacaattt	tactggcgag	900
25	cagatggctg	catatttcgg	attttctgta	gctgccactg	acattaatgg	agatgattat	960
	gcagatgtgt	ttattggagc	acctctcttc	atggatcgtg	gctctgatgg	caaactccaa	1020
	gaggtggggc	aggtctcagt	gtctctacag	agagcttcag	gagacttcca	gacgacaaag	1080
	ctgaatggat	ttgaggtctt	tgacgggttt	ggcagtgcca	tagctccttt	gggagatctg	1140
	gaccaggatg	gtttcaatga	tattgcaatt	gctgctccat	atgggggtga	agataaaaaa	1200
30	ggaattgttt	atatcttcaa	tggaaagatca	acaggcttga	acgcagtcce	atctcaaatc	1260
	cttgaagggc	agtgggtctg	tcgaagcatg	ccaccaagct	ttggctattc	aatgaaagga	1320
	gccacagata	tagacaaaaa	tggatatcca	gacttaattg	taggagcttt	tggtgtagat	1380
	cgagctatct	tatacagggc	cagaccagtt	atcactgtaa	atgctggctc	tgaagtgtac	1440
	cctagcatatt	taaatcaaga	caataaaacc	tgctcactgc	ctggaacagc	tctcaaagtt	1500
35	tcctgttttt	atgttagggt	ctgcttaaag	gcagatggca	aaggagtact	tcccaggaaa	1560
	cttaatttcc	aggttgaact	tcttttggat	aaactcaagc	aaaagggagc	aattcgacga	1620
	gcactgtttc	tctacagcag	gtccccaagt	cactccaaga	acatgactat	ttcaaggggg	1680
	ggactgatgc	agtgtgagga	attgatagcg	tatctgcggg	atgaatctga	atttagagac	1740
	aaactcactc	caattactat	ttttatggaa	tatcgggttg	attatagaac	agctgctgat	1800
40	acaacaggct	tgcaacccat	tcttaaccag	ttcacgcctg	ctaacattag	tcgacaggct	1860
	cacattctac	ttgactgttg	tgaagacaat	gtctgtaaac	ccaagctgga	agtttctgta	1920
	gatagtgatc	aaaagaagat	ctatatgggg	gctgacaacc	ctctgacatt	gattgttaag	1980
	gctcagaatc	aaggagaagg	tgcttacgaa	gctgagctca	tcgtttccat	tccactgcag	2040
	gctgatttca	tcgggggttg	ccgaaacaat	gaagccttag	caagactttc	ctgtgcattt	2100
45	aagacagaaa	accaaactcg	ccagggtggt	tgtgaccttg	gaaacccaat	gaaggctgga	2160
	actcaactct	tagctggctc	tcgtttcagt	gtgcaccagc	agtcagagat	ggatacttct	2220
	gtgaaatttg	acttacaaat	ccaaagctca	aatctatttg	acaaagtaag	cccagttgta	2280
	tctcacaaag	ttgatcttgc	tgtttttagct	gcagttgaga	taagaggagt	ctcgagtcct	2340
	gatcatatct	ttcttccgat	tccaaactgg	gagcacaagg	agaacctga	gactgaagaa	2400
50	gatgttgggg	cagttgttca	gcacatctat	gagctgagaa	acaatggctc	aagttcattc	2460
	agcaaggcaa	tgctccatct	tcagtggcct	tacaaatata	ataataaacac	tctgttgtat	2520
	atccttcatt	atgatattga	tggaccaatg	aactgcactt	cagatatgga	gatcaacctt	2580
	ttgagaatta	agatctcatc	tttgcaaaaca	actgaaaaga	atgacacggg	tgccggggcaa	2640
	gggtgagcgg	accatctcat	cactaagcgg	gatcttgccc	tcagtgaagg	agatattcac	2700
55	actttggggt	gtggagttgc	tcagtgcctg	aagattgtct	gccaaagttg	gagattagac	2760
	agagggaaaga	gtgcaatctt	gtacgtaaag	tcattactgt	ggactgagac	ttttatgaat	2820
	aaagaaaatc	agaatcattc	ctaattctctg	aagtcgtctg	cttcatttaa	tgtcatagag	2880
	tttccctata	agaatcttcc	aattgaggat	atcaccaact	ccacattggg	taccactaat	2940
	gtcacctggg	gcattcagcc	agcgcccatg	cctgtgcctg	tgtgggtgat	catttttagca	3000
60	gttctagcag	gattgttgct	actggctgtt	ttgggtattg	taatgtacag	gatgggcttt	3060
	tttaaacggg	tccggccacc	tcaagaagaa	caagaaaggg	agcagcttca	acctcatgaa	3120
	aatgggtgaag	gaaactcaga	aacttaa				3147

5 <210> 13
 <211> 402
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <300>
 <302> CaSm (cancer associated SM-like oncogene)
 10 <310> AF000177

 <400> 13
 atgaactata tgcctggcac cgccagcctc atcgaggaca ttgacaaaaa gcacttgggt 60
 ctgcttcgag atggaaggac acttataggg tttttaagaa gcattgatca atttgcaaac 120
 15 ttagtgctac atcagactgt ggagcgtatt catgtgggca aaaaatacgg tgatattcct 180
 cgagggattt ttgtggtcag aggagaaaaat gtggtcctac taggagaaat agacttggaa 240
 aaggagagt acacaccct ccagcaagta tccattgaag aaattctaga agaacaaagg 300
 gtggaacagc agaccaagct ggaagcagag aagttgaaag tgcaggccct gaaggaccga 360
 ggtctttcca ttcctcgagc agatactctt gatgagtact aa 402
 20

 <210> 14
 <211> 1923
 <212> DNA
 25 <213> Homo sapiens

 <300>
 <302> c-myb
 <310> NM005375
 30

 <400> 14
 atggcccga gaccccgga cagcatatat agcagtgcag aggatgatga ggactttgag 60
 atgtgtgacc atgactatga tgggctgctt cccaagtctg gaaagcgtca cttggggaaa 120
 35 acaaggtgga cccgggaaga ggatgaaaaa ctgaagaagc tgggtggaaca gaatggaaca 180
 gatgactgga aagttattgc caattatctc ccgaatcgaa cagatgtgca gtgccagcac 240
 cgatggcaga aagtactaaa ccctgagctc atcaagggtc cttggacca aagaagaat 300
 cagagagtga tagagcttgt acagaaatac ggtccgaaac gttggtctgt tattgccaag 360
 cacttaaagg ggagaattgg aaaacaatgt agggagaggt ggcataacca cttgaatcca 420
 gaagttaaga aaacctcctg gacagaagag gaagacagaa ttatttacca ggcacacaag 480
 40 agactgggga acagatgggc agaaaatcgca aagctactgc ctggacgaac tgataatgct 540
 atcaagaacc actggaattc tacaatgctg cggaaggctg aacaggaagg ttatctgcag 600
 gagtcttcaa agccagcca gccagcagtg gccacaagct tccagaagaa cagtcatttg 660
 atgggttttg ctccaggtcc gcctacagct caactcctg cccactggcca gccactgtt 720
 aacaacgact attcctatta ccacatttct gaagcacaaa atgtctccag tcatgttcca 780
 45 taccctgtag cgttacatgt aaatatagtc aatgtcctc agccagctgc cgcagccatt 840
 cagagacact ataatgatga agaccctgag aaggaaaagc gaataaagga attagaattg 900
 ctccctaatgt caaccgagaa tgagctaaaa ggacagcagg tgctaccaac acagaaccac 960
 acatgcagct accccgggtg gcacagcacc accattgccg accacaccag acctcatgga 1020
 gacagtgcac ctgtttcctg tttgggagaa caccactcca ctocatctc gccagcggat 1080
 50 cctgggtccc tacctgaaga aagcgcctcg ccagcaaggt gcatgatcgt ccaccagggc 1140
 accattcttg ataattgtta gaacctctta gaatttgcag aaacactcca atttatagat 1200
 tctttcttaa acacttcag taaccatgaa aactcagact tggaaatgcc ttctttaact 1260
 tccaccccc tcattggtca caaattgact gttacaacac catttcatag agaccagact 1320
 gtgaaaactc aaaaggaaaa tactgttttt agaaccacag ctatcaaaag gtcaatctta 1380
 55 gaaagctctc caagaactcc tacaccattc aaacatgcac ttgcagctca agaaattaaa 1440
 tacggtcccc tgaagatgct acctcagaca cctctcatc tagtagaaga tctgcaggat 1500
 gtgatcaaac aggaatctga tgaatctgga tttgttgctg agtttcaaga aaatggacca 1560
 cccttactga agaaaatcaa acaagagggtg gaatctccaa ctgataaato aggaaacttc 1620
 ttctgctcac accactggga aggggacagt ctgaataccc aactgttcac gcagacctcg 1680
 60 cctgtgcgag atgcaccgaa tattcttaca agctccgttt taatggcaac agcatcagaa 1740
 gatgaagaca atgttctcaa agcatttaca gtacctaaaa acagggtccct ggcgagcccc 1800
 ttgcagcctt gtagcagtag ctgggaacct gcatcctgtg gaaagatgga ggagcagatg 1860

acatctttcca gtcaagctcg taaatacgtg aatgcattct cagcccggac gctgggtcatg 1920
tga 1923

5 <210> 15
<211> 544
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> c-myc
<310> J00120

<400> 15
15 gacccccgag ctgtgctgct cgcggccggc accgcccggc cccggccgct cctgggtccc 60
ctcctgcctc gagaaggcca gggctttctc gaggtctggc gggaaaaaga acggagggag 120
ggatcgcgct gaggataaaa gccgggtttc ggggttttat ctaactcgct gtagtaattc 180
cagcgagagg cagagggagc gagcggggcg ccggctaggg tggagagacc gggcgagcag 240
agctgcgctg cgggcgtcct gggaaggag atccggagcg aatagggggc ttcgcctctg 300
20 gcccagccct cccgctgctc cccagccag cggctccgca cccttgccgc atccacgaaa 360
ctttgcccac agcagcgggc gggcactttg cactggaact tacaacacc gagcaaggac 420
gcgactctcc cgacgcgggg aggtattctt gccattttgg ggacacttcc ccgcgcgtgc 480
caggacccgc ttctctgaaa ggctctcctt gcagctgctt agacgctgga tttttttcgg 540
gtag 544

25 <210> 16
<211> 618
<212> DNA
30 <213> Homo sapiens

<300>
<302> ephrin-A1
<310> NM004428

35 <400> 16
atggagttcc tctgggcccc tctcttgggt ctgtgctgca gtctggccgc tgctgatcgc 60
cacaccgtct tctggaacag ttcaaattcc aagttccgga atgaggacta caccatacat 120
gtgcagctga atgactacgt ggacatcatc tgtccgcact atgaagatca ctctgtggca 180
40 gacgctgcca tggagcagta catactgtac ctggtggagc atgaggagta ccagctgtgc 240
cagccccagt ccaaggacca agtccgctgg cagtgcaccc ggcccagtgc caagcatggc 300
ccggagaagc tgtctgagaa gtccagcgc ttcacacctt tcacctggg caaggagtgc 360
aaagaaggac acagctacta ctacatctcc aaacccatcc accagcatga agaccgctgc 420
ttgaggttga aggtgactgt cagtggcaaa atcactcaca gtctcaggc ccatgtcaat 480
45 ccacaggaga agagacttgc agcagatgac ccagaggtgc gggttctaca tagcatcggc 540
cacagtgtct cccacgcct ctcccaactt gcctggactg tgctgtctct tccacttctg 600
ctgctgcaaa ccccgtag 618

50 <210> 17
<211> 642
<212> DNA
<213> Homo sapiens

55 <400> 17
atggcgccc cgcagcgcgc gctgctccc ctgctgctcc tgctgttacc gctgccgccg 60
ccgcccttcg cgcgcgcgca ggacgcgcgc cgcgccaaact cggaccgcta cgcgctctac 120
tggaaaccgca gcaaccccag gttccacgca ggcgcggggg acgacggcgg gggctacacg 180
gtggagggtga gcatcaatga ctacctggac atctactgcc cgcactatgg ggcgcgcgtg 240
60 ccgccggccg agcgcagtg gactacgtg ctgtacatgg tcaacggcga gggccacgcc 300
tcttgcgacc accgccagcg cggttcaag cgctgggagt gcaaccggcc cgcggcgccc 360
ggggggccgc tcaagttctc ggagaagttc cagctcttca cgccttctc cctgggcttc 420

gagttccggc ccggccacga gtattactac atctctgcc a cgcctcccaa tgctgtggac 480
 cggccctgcc tgcgactgaa ggtgtacgtg cggccgacca acgagaccct gtacgaggct 540
 cctgagccca tcttcaccag caataactcg tgtagcagcc cgggcggctg ccgcctcttc 600
 ctcagcacca tccccgtgct ctggaccctc ctgggttcct ag 642
 5
 <210> 18
 <211> 717
 <212> DNA
 10 <213> Homo sapiens
 <300>
 <302> ephrin-A3
 <310> XM001787
 15
 <400> 18
 atggcgccgg ctccgctgct gctgctgctg ctgctcgtgc ccgtgccgct gctgccgctg 60
 ctggcccaag ggcccgagg ggcgctggga aaccggcatg cgggtgactg gaacagctcc 120
 20 aaccagcacc tgcggcgaga gggctacacc gtgcagggtga acgtgaacga ctatctggat 180
 atttactgcc cgcactacaa cagctcgggg gtgggccccg gggcgggacc ggggccccga 240
 ggcggggcag agcagtagct gctgtacatg gtgagccgca acggctaccg cacctgcaac 300
 gccagccagg gcttcaagcg ctgggagtgc aaccggccgc acgccccgca cagccccatc 360
 aagttctcgg agaagttcca gcgctacagc gccttctctc tgggctacga gttccacgcc 420
 25 ggccacgagt actactacat ctccacgccc actcacaacc tgcactggaa gtgtctgagg 480
 atgaaggtgt tctgtctgct cgctccaca tgcactccg gggagaagcc ggtccccact 540
 ctccccagct tcaccatggg ccccaatatg aagatcaacg tgctggaaga ctttgaggga 600
 gagaaccctc aggtgccccaa gcttgagaag agcatcagcg ggaccagccc caaacgggaa 660
 cacctgcccc tggccgtggg catcgccctc ttctcatga cgttcttggc ctccatag 717
 30
 <210> 19
 <211> 606
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 35
 <300>
 <302> ephrin-A3
 <310> XM001784
 40
 <400> 19
 atgcggctgc tgcccctgct gcggactgtc ctctgggccc cgttcctcgg ctccccctctg 60
 cgcgggggct ccagcctccg ccacgtagtc tactggaact ccagtaacct caggttgctt 120
 cgaggagacg ccgtggtgga gctgggcctc aacgattacc tagacattgt ctgccccac 180
 45 tacgaaggcc cagggccccc tgagggcccc gagacgtttg ctttgtacat ggtggactgg 240
 ccaggctatg agtcctgcca ggcagagggc ccccgggcct acaagcgctg ggtgtgctcc 300
 ctgccctttg gccatgttca attctcagag aagattcagc gcttcacacc cttctccctc 360
 ggctttgagt tcttacctgg agagacttac tactacatct cggtgccac tccagagagt 420
 tctggccagt gcttgaggct ccagggtgtc gtctgctgca aggagaggaa gtctgagtca 480
 gcccatcctg ttgggagccc tggagagagt ggcacatcag ggtggcgagg gggggacact 540
 50 cccagccccc tctgtctctt gctattactg ctgcttctga ttcttcgtct tctgcgaatt 600
 ctgtga 606
 55
 <210> 20
 <211> 687
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <300>
 <302> ephrin-A5
 <310> NM001962
 60

<400> 20
 atgttgcaacg tggagatggt gacgctgggtg tttctgggtgc tctggatgtg tgtgttcagc 60
 caggaccccg gctccaaggc cgtcgcgcgac cgctacgctg tctactggaa cagcagcaac 120
 5 cccagattcc agaggggtga ctaccatatt gatgtctgta tcaatgacta cctggatggt 180
 tcttgccctc actatgagga ctccgtccca gaagataaga ctgagcgcta tgtcctctac 240
 atgggtgaact ttgatggcta cagtgcctgc gaccacactt ccaaagggtt caagagatgg 300
 gaatgtaacc ggcctcactc tccaaatgga ccgctgaagt tctctgaaaa attccagctc 360
 tctactccct tttctctagg atttgaattc aggccaggcc gagaatattt ctacatctcc 420
 10 tctgcaatcc cagataatgg aagaagggtcc tgtctaaagc tcaaagtctt tgtgagacca 480
 acaaatagct gtatgaaaac tatagggtgt catgatcgtg ttttcgatgt taacgacaaa 540
 gtagaaaatt cattagaacc agcagatgac accgtacatg agtcagccga gccatcccg 600
 ggcgagaacg cggcacaaac accaaggata ccagccgccc ttttggcaat cctactgttc 660
 ctctggcga tgcttttgac attatag 687

15
 <210> 21
 <211> 2955
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20
 <400> 21
 atggccctgg attatctact actgctcctc ctggcatccg cagtggctgc gatggaagaa 60
 acgttaatgg acaccagaac ggctactgca gagctgggct ggacggccaa tcctgcgctc 120
 25 ggggtgggaag aagtcagtgg ctacgatgaa aacctgaaca ccacccgac ctaccagggtg 180
 tgcaatgtct tcgagcccaa ccagaacaat tggctgctca ccaccttcac caaccggcgg 240
 ggggcccac gcactctacac agagatgcgc ttoactgtga gagactgcag cagcctccct 300
 aatgtcccag gatcctgcaa ggagacctc aacttgattt actatgagac tgactctgtc 360
 attgccacca agaagtcagc cttctgggtc gagggccccc acctcaaagt agacaccatt 420
 30 gctgcagatg agagcttctc ccagggtggac tttgggggaa ggctgatgaa ggtaaacaca 480
 gaagttagga gctttggggc tcttactcgg aatgggtttt acctcgcttt tcaggattat 540
 ggagcctgta tgtctcttct ttctgtccgt gtcttcttca aaaagtgtcc cagcattgtg 600
 caaaattttg cagtgtttcc agagactatg acaggggcag agagcacatc tctgggtgatt 660
 gctcggggca catgcatccc caacgcagag gaagtggacg tgcccatcaa actctactgc 720
 aacggggatg ggggaatggat ggtgcctatt gggcgatgca cctgcaagcc tggctatgag 780
 35 cctgagaaca gctgtggcatg caaggcttgc cctgcaggga cattcaaggc cagccaggaa 840
 gctgaaggct gctcccactg cccctccaac agccgctccc ctgcagagge gtctcccatc 900
 tgcactgtgc ggaccgggta ttaccgagcg gactttgacc ctccagaagt ggcattgcact 960
 agcgtcccat cagggtccccg caatgttatc tccatcgtca atgagacgtc catcattctg 1020
 40 gagtggcacc ctccaaggga gacaggtggg cgggatgatg tgacctacaa catcatctgc 1080
 aaaaagtgcc gggcagaccg ccggagctgc tcccgtgtg acgacaatgt ggagtttgtg 1140
 cccaggcagc tgggctgac ggagtgcgc gtctccatca gcagcctgtg ggccacacc 1200
 cctacacact ttgactacca ggcatcaat caccacaaac caagccgccc cctccaccgt tcccatcatg 1320
 caccaagtca gtgccactat gaggagcatc acctgttcat ggccacagcc ggagcagccc 1380
 45 aatggcatca tcctggacta tgagatccgg tactatgaga aggaacacaa tgagttcaac 1440
 tcctccatgg ccaggagtca gaccaacaca gcaaggattg atgggctgcg gcctggcatg 1500
 gtatatgtgg tacagggtgc tgcccgcact gttgctggct acggcaagtt cagtggcaag 1560
 atgtgcttcc agactctgac tgacgatgat tacaagtcag agctgaggga gcagctgccc 1620
 50 ctgattgctg gctcggcagc ggcgggggtc gtgttcgttg tgtccttggg ggccatctct 1680
 atcgtctgta gcaggaaacg ggcttatagc aaagaggctg tgtacagcga taagctccag 1740
 cattacagca caggccgagg ctccccaggg atgaagatct acattgaccc cttcacttat 1800
 gaggaatcca acgaagctgt ccgggagttt gccaaggaga ttgatgtatc ttttgtgaaa 1860
 attgaagagg tcatcgagc aggggagttt ggagaaggtt acaaggggag tttgaaactg 1920
 ccaggcaaga gggaaatcta cgtggccatc aagaccctga aggcagggtg ctcggaaga 1980
 55 cagcgtcggg actttctgag tgaggcgagc atcatgggccc agttcgacca tcccaacatc 2040
 attcgctggg aggggtgtggg caccaagagt cggcctgtca tgatcatcac agagttccatg 2100
 gagaatgggtg tttctcagg tttctcagg gcaaatgacg ggcagttcac cgtgatccag 2160
 cttgtgggtg tgctcagggg catcgctgct ggcataaggt acctggctga gatgaattat 2220
 gtgcatcggg acctggctgc taggaacatt ctgggtcaaca gtaacctggg gtgcaagggtg 2280
 60 tccgactttg gcctctcccg ctacctccag gatgacacct cagatcccac ctacaccagc 2340
 tccttgggag ggaagatccc tgtgagatgg acagctccag aggccatcgc ctaccgcaag 2400
 ttcacttcag ccagcgacgt ttggagctat gggatcgtca tgtgggaagt catgtcattt 2460

5 ggagagagac cctattggga tatgtccaac caagatgtca tcaatgccat cgagcaggac 2520
 taccggctgc cccaccccat ggactgtcca gctgctctac accagctcat gctggactgt 2580
 tggcagaagg accggaacag ccggcccccgg tttgcgagaga ttgtcaacac cctagataag 2640
 atgatccgga acccggcaag tctcaagact gtggcaacca tcaccgccgt gccttcccag 2700
 cccctgctcg accgctccat cccagaacttc acggccttta ccaccgtgga tgactggctc 2760
 agcgccatca aaatgggtcca gtacagggag agcttcctca ctgctggctt cactccctc 2820
 cagctgggtca cccagatgac atcagaagac ctccctgagaa taggcatcac cttggcaggc 2880
 catcagaaga agatcctgaa cagcattcat tctatgaggg tccagataag tcagtcacca 2940
 acggcaatgg catga 2955
 10
 <210> 22
 <211> 3168
 <212> DNA
 15 <213> Homo sapiens
 <400> 22
 20 atggctctgc ggaggctggg ggccgcgctg ctgctgctgc cgctgctcgc cgccgtggaa 60
 gaaacgctaa tggactccac tacagcgact gctgagctgg gctggatggg gcatacctcca 120
 tcagggtggg aagaggtgag tggctacgat gagaacatga acacgatccg cacgtaccag 180
 gtgtgcaacg tgtttgagtc aagccagaac aactggctac ggaccaagtt tatccggcgc 240
 cgtggcgccc accgcatcca cgtggagatg aagttttcgg tgcgtgactg cagcagcatc 300
 cccagcgtgc ctggctcctg caaggagacc ttcaacctct attactatga ggctgacttt 360
 gactcggcca ccaagacctt ccccaactgg atggagaatc catgggtgaa ggtggatacc 420
 25 attgcagccg acgagagctt ctcccagggtg gacctgggtg gccgcgtcat gaaaatcaac 480
 accgaggtgc ggagcttcgg acctgtgtcc cgcagcggct tctacctggc cttccaggac 540
 tatggcgggt gcattgtccc catcgccgtg cgtgtcttct accgcaagtg ccccgcctc 600
 atccagaatg gcgccatctt ccaggaaacc ctgtcggggg ctgagagcac atcgtggtg 660
 gctgcccggg gcagctgcat cgcaatgctg gaagaggtgg atgtaccat caagctctac 720
 30 tgtaacgggg acggcgagtg gctggtgccc atcgggcgct gcatgtgcaa agcaggcttc 780
 gaggcggtg agaatggcac cgtctgcga ggttgtccat ctgggacttt caaggccaac 840
 caaggggatg aggcctgtac ccactgtccc atcaacagcc ggaccacttc tgaaggggcc 900
 accaactgtg tctgccgcaa tggctactac agagcagacc tggacccctt ggacatgcc 960
 tgcacaacca tccccctcgc gccccaggct gtgatttcca gtgtcaatga gacctccctc 1020
 35 atgctggagt ggacccctcc ccgcgactcc ggaggccgag aggacctcgt ctacaacatc 1080
 atctgcaaga gctgtggctc gggccggggg ccctgcaccc gctgcgggga caatgtacag 1140
 tacgccaccac gccactagg cctgaccgag cactgcattt acatcagtga cctgctggcc 1200
 cacaccagat acaccttcca gatccaggct gtgaacggcg ttactgacca gagccccctc 1260
 tgcctcagt tgcctctgt gaacatcacc accaaccagg cagctccatc ggcagtgtcc 1320
 40 atcatgcatc aggtgagccg caccgtggac agcattaccc tgtcgtggtc ccagccagac 1380
 cagcccaatg gcgtgatcct ggactatgag ctgcagtact atgagaagga gctcagttag 1440
 tacaacgcca cagccataaa aagccccacc aacacgggtc ccgtgcaggg cctcaaagcc 1500
 ggcccatct atgtcttcca ggtgcgggca cgcaccgtgg caggctacgg cgcgtacagc 1560
 45 ggcaagatgt acttccagac catgacagaa gccaggtacc agacaagcat ccaggagaag 1620
 ttgccactca tcatcggtc ctcgccgctt ggccctggtc tcctcattgc tgtggttgtc 1680
 atcgccatcg tgtgtaacag acgggggttt gagcgtgctg actcggagta cacggacaag 1740
 ctgcaacact acaccagtgg ccacatgacc ccaggcatga agatctacat cgatcctttc 1800
 acctacgagg accccaacga ggcagtgcgg gagtttgcca aggaaattga catctcctgt 1860
 gtcaaaattg agcaggtgat cggagcaggg gagtttggcg aggtctgcag tggccacctg 1920
 50 aagctgccag gcaagagaga gatctttgtg gccatcaaga cgctcaagtc gggctacacg 1980
 gagaagcagc gccgggactt cctgagcgaa gcctccatca tgggccagtt cgaccatccc 2040
 aacgtcatcc acctggaggg tgtcgtgacc aagagcacac ctgtgatgat catcaccgag 2100
 ttcatggaga atggctccct ggactccttt ctccggcaaa acgatgggca gttcacagtc 2160
 55 atccagctgg tgggcatgct tcggggcatc gcagctggca tgaagtacct ggcagacatg 2220
 aactatgttc accgtgacct ggctgcccgc aacatcctcg tcaacagcaa cctggctctg 2280
 aaggtgtcgg actttgggct ctacgccttt ctagaggacg atacctcaga cccacacctac 2340
 accagtgcgc tggggggaag gatccccatc cgtggacag ccccggaagc catccagtac 2400
 60 cggaaagttca cctcgccag tgatgtgtgg agctacggca ttgtcatgtg ggaggtgatg 2460
 tcctatgggg agcggcccta ctgggacatg acaaccagg atgtaatcaa tgccatttag 2520
 caggactatc ggctgccacc gcccatggac tgcccagagc ccctgcacca actcatgctg 2580
 gactgttggc agaaggaccg caaccaccgg cccaagttcg gccaaattgt caacacgcta 2640
 gacaagatga tccgcaatcc caacagcctc aaagccatgg cgccctctc ctctggcatc 2700

aacctgccgc tgcctggaccg cacgatcccc gactacacca gctttaaacac ggtggacgag 2760
 tggctggagg ccatcaagat ggggcagtag aaggagagct tcgccaatgc cggcttcacc 2820
 tcccttgacg tcgtgtctca gatgatgatg gaggacattc tccgggttgg ggtcactttg 2880
 gctggccacc agaaaaaaat cctgaacagt atccaggtga tgcgggcgca gatgaaccag 2940
 5 attcagtcctg tggagggcca gccactcgcc aggaggccac gggccacggg aagaaccaag 3000
 cgggtgccagc cacgagacgt caccaagaaa acatgcaact caaacgacgg aaaaaaaaag 3060
 ggaatgggaa aaaagaaaac agatcctggg agggggcggg aaatacaagg aatatttttt 3120
 aaagaggatt ctcataagga aagcaatgac tgttcttgcg ggggataa 3168

10
 <210> 23
 <211> 2997
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15
 <400> 23
 atggccagag cccgcccgcg gccgcgcgcg tcgcccgcgc cggggcttct gccgctgctc 60
 cctccgctgc tgcctgctgcc gctgctgctg ctgcccgcgc gctgccgggc gctggaagag 120
 accctcatgg acacaaaatg ggtaacatct gagttggcgt ggacatctca tccagaaagt 180
 20 ggggtgggaag aggtgagtggt ctacgatgag gccatgaatc ccatccgcac ataccaggtg 240
 tgtaatgtgc gcgagtcaag ccagaacaac tggcttcgca cgggggttcat ctggcggcgg 300
 gatgtgcagc gggctctacgt ggagctcaag ttcactgtgc gtgactgcaa cagcatcccc 360
 aacatccccg gctcctgcaa ggagaccttc aacctcttct actacgaggc tgacagcgat 420
 gtggcctcag cctcctcccc cttctggatg gagaacctct acgtgaaagt ggacaccatt 480
 25 gcacccgatg agagcttctc gccgctggat gccggccgtg tcaacaccaa ggtgcgcagc 540
 tttgggccac tttccaaggc tggcttctac ctggccttcc aggaccaggg cgcttgcctg 600
 togtctcatc ccgtgcgcgc cttctacaag aagtgtgcat ccaccaccgc aggtctcgca 660
 ctcttccccg agacctcac tggggcggag cccacctcgc tggtcattgc tcctggcacc 720
 tgcaccccta acgccgtgga ggtgtcggtg ccactcaagc tctactgcaa cggcgatggg 780
 30 gagtggatgg tgctgtggg tgctgtgacc tgtgccaccg gccatgagcc agctgccaaag 840
 gagtcccagt gccgcccctg tccccctggg agctacaagg cgaagcaggg agagggggccc 900
 tgcttcccat gtcccccaa cagccgtacc acctcccag ccgccagcat ctgcacctgc 960
 cacaataact tctaccgtgc agactcggac tctgcggaca gtgcctgtac caccgtgcca 1020
 tctccacccc gaggtgtgat ctccaatgtg aatgaaacct cactgatcct cgagtggagt 1080
 35 gagccccggg acctgggtgt cggggatgac ctctgttaca atgtcatctg caagaagtgc 1140
 catggggctg gaggggcctc agcctgtctc cgctgtgatg acaacgtgga gtttgtgctt 1200
 cggcagcttg gccctgcgga gccccgggtc cacaccagcc atctgtctggc ccacacgcgc 1260
 tacacctttg aggtgcaggc ggtcaacggg tctcgggca agagccctct gccgcctcgt 1320
 40 tatggggccg tgaatatcac cacaaaccag gctgccccgt ctgaagtgc cactactacg 1380
 ctgcacagca gctcaggcag cagcctcacc ctatcctggg cacccccaga gcggcccaac 1440
 ggagtcaccc tggactacga gatgaagtac tttgagaaga gcgagggcat cgctccaca 1500
 gtgaccagcc agatgaactc cgtgcagctg gacgggcttc ggctgacgc ccgctatgtg 1560
 gtccaggctc gtgcccgcac agtagctggc tatgggcagt acagccgccc tgccagattt 1620
 gagaccacaa gtgagagagg ctctggggcc cagcagctcc aggagcagct tccccctatc 1680
 45 gtgggctccg ctacagctgg gcttgtcttc gtgggtggctg tcgtgggtcat cgctatctgc 1740
 tgccctcagga agcagcgaca cggctctgat tcggagtaca cggagaagct gcagcagtag 1800
 attgctcctg gaatgaaggt ttatatgtac ccttttacct acgaggacct taatgaggct 1860
 gttcgggagt ttgccaagga gatcgacgtg tcttgcgtca agatcgagga ggtgatcgga 1920
 50 gctggggaat ttggggaagt gtgccgtggg cgactgaaac agcctggccg ccgagaggtg 1980
 tttgtggcca tcaagacgct gaagggtggg tacaccgaga ggcagcggcg ggacttcccta 2040
 agcgaggcct ccatcatggg tcagtttgat caccccaata taatccggct cgagggcggtg 2100
 gtcacaaaaa gtcggccagt tatgatcctc actgagttca tggaaaactg cgccctggac 2160
 tocttctctc ggtcacaaga ttggcagttc acggctatcc agctgggtgg catgttgcgg 2220
 ggcattgctg ccggcatgaa gtacctgtcc gagatgaact atgtgcaccg cgacctggct 2280
 55 gctcgcaaca tccttgtcaa cagcaacctg gtctgcaaag tctcagactt tggcctctcc 2340
 cgcttctctg aggatgaccc ctccgatcct acctacacca gttccctggg cggaagatc 2400
 cccatccgct ggactgcccc agaggccata gcctatcgga agttcacttc tgctagttag 2460
 gtctggagct accgaattgt catgtgggag gtcctagact atggagagcg acctactgg 2520
 60 gacatgagca accaggatgt catcaatgcc gtggagcagg attaccggct gccaccaccc 2580
 atggactgtc ccacagcact gcaccagctc atgtgtgact gctgggtgcg ggaccggaac 2640
 ctacaggccca aattctccca gattgtcaat accctggaca agctcatccg caatgctgcc 2700
 agcctcaagg tcattgccag cgctcagttc ggcattgtcac agccccctct ggaccgcacg 2760

gtcccagatt acacaacctt caccagagtt ggtgattggc tggatgocat caagatgggg 2820
 cggtagaagg agagcttctg cagtgcgggg tttgcatctt ttgacctggg ggcccagatg 2880
 acggcagaag acctgctccg tattgggggtc accctggccg gccaccagaa gaagatcctg 2940
 agcagtatcc aggacatgcg gctgcagatg aaccagacgc tgccctgtgca ggtctga 2997
 5
 <210> 24
 <211> 2964
 <212> DNA
 10 <213> Homo sapiens
 <400> 24
 atggagctcc ggggtgctgct ctgctgggct tcgttggccg cagctttgga agagaccctg 60
 ctgaacacaa aattggaac tgctgatctg aagtgggtga cattccctca ggtggacggg 120
 15 cagtgggagg aactgagcgg cctggatgag gaacagcaca gcgtgcgcac ctacgaagtg 180
 tgtgaagtgc agcgtgcccc gggccaggcc cactggcttc gcacagggtg ggtcccacgg 240
 cggggcgccg tccacgtgta cgccacgctg cgcttcacca tgctcgagtg cctgtccctg 300
 cctcgggctg ggcgctcctg caaggagacc ttcaccgtct tctactatga gagcgatgcg 360
 20 gacacggcca cgccctcac gccagcctgg atggagaacc cctacatcaa ggtggacacg 420
 gtggccgcgg agcatctcac ccggaagcgc cctggggccg aggccaccgg gaaggtgaat 480
 gtcaagacgc tgcgtctggg accgctcagc aaggctggct tctacctggc cttccaggac 540
 cagggtgcct gcatggccct gctatccctg cacctcttct aaaaaagtg cgcccgctg 600
 actgtgaacc tgactcgatt ccgggagact gtgcctcggg agctggttgt gcccggtggc 660
 ggtagctgcg tgggtggatgc cgtccccgcc cctggcccca gccccagcct ctactgccgt 720
 25 gaggatggcc agtgggcccga acagccgggt acgggctgca gctgtgctcc ggggttcgag 780
 gcagctgagg ggaacaccaa gtgcccagcc tgtgcccagg gcacctcaa gccctgtca 840
 ggagaagggt cctgccagcc atgcccagcc aatagccact ctaacaccat tggatctgcc 900
 gtctgccagt gccgcgtcgg ggacttcggg gcacgcacag acccccgggg tgcaccctgc 960
 30 accacccctc cttcggctcc gcggagcgtg gtttccccgc tgaacggctc ctccctgcac 1020
 ctggaatgga gtgccccctt ggagtctggg ggccgagagg acctcaccta cgccctccgc 1080
 tgccgggagt gccgaccggg aggtcctgtg gcgcctcgcg ggggagacct gacttttgac 1140
 cccgtgcccc gggacctggg ggagccctgt gtgggtggct gagggctaog tccggacttc 1200
 acctatacct ttgaggtcac tgcattgaac ggggtatcct ccttagccac gggggccgctc 1260
 35 ccatttgagc ctgtcaatgt caccactgac cgagaggtac ctctgcagt gtctgacatc 1320
 cgggtgacgc ggtcctcacc cagcagcttg agcctggcct gggctgttcc ccgggcaccc 1380
 agtggggcgt ggctggacta cgaggtcaaa taccatgaga agggcgccga gggcccagc 1440
 agcgtgcggg tccgtgaagac gtcagaaaac cgggcagagc tgcgggggct gaagcgggga 1500
 gccagctacc tgggtgcagg acgggcgcgc tctgagggcg gctacggggc cttcggccag 1560
 40 gaacatcaca gccagaccca actggatgag agcgagggtc ggcgggagca gctggccctg 1620
 attgccccga cggcagtcgt ggtgtgtggt ctggtcctgg tggtcattgt ggtcgcagtt 1680
 ctctgcctca ggaagcagag caatgggaga gaagcagaat attcggacaa acacggacag 1740
 tatctcatcg gacatggtac taaggctctac atcgaccctt tcacttatga agacccta 1800
 45 gaggtgtgga ggggaatttgc aaaagagatc gatgtctcct acgtcaagat tgaagaggtg 1860
 attggtgcag gtgagtttgg cgaggtgtgc cggggggcgg tcaaggcccc agggaagaag 1920
 gagagctgtg tggcaatcaa gacctgaag ggtggttaca cggagcggca gcggcgtgag 1980
 tttctgagcg aggcctccat catggggccag ttcgagcacc ccaatatcat ccgcctggag 2040
 ggcgtgggtc ccaacagcat gccgctcatg attctcacag agttcatgga gaacggcgcc 2100
 ctggactcct tccgtcggct aaacgacgga cagttcacag tcatccagct cgtgggcatg 2160
 50 ctgcggggca tgcctcggg catgcggtac cttgcccaga tgagctacgt ccaccgagac 2220
 ctggctgctc gcaacatcct agtcaacagc aacctcgtct gcaaaagtgt tgactttggc 2280
 ctttcccgat tccgtggagga gaactcttcc gatccacact acacgagctc cctgggagga 2340
 aagattccca tccgatggac tgcccggag gccattgctc tccggaagtt cacttccgcc 2400
 agtgcgtcct ggaagttacg gattgtgatg tgggaggtga tgtcatttgg ggagaggccg 2460
 55 tactgggaca tgagcaatca ggacgtgatc aatgccattg aacaggacta ccggctgccc 2520
 ccgccccag actgtccac ctccctccac cagctcatgc tggactgttg gcagaaagac 2580
 cggaatgccc ggccccgctt cccccagggt gtcagcgccc tggacaagat gatccggaac 2640
 cccgcccagc tcaaaactct ggcccgggg aatggcgggg cctcacaccc tctcctggac 2700
 cagcggcagc ctaactactc agcttttggg tctgtggggc agtggcttog ggccatcaaa 2760
 60 atgggaagat aogaagccc tttcgcagcc gctggctttg gctccttcga gctggctcagc 2820
 cagatctctg ctgaggacct gctccgaatc ggagtcactc tggcgggaca ccagaagaaa 2880
 atcttggcca gtgtccagca catgaagtcc caggccaagc cgggaacccc ggggtgggaca 2940
 ggaggaccgg ccccgacgta ctga 2964

5 <210> 25
 <211> 1041
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <300>
 <302> ephrin-B1
 10 <310> NM004429

 <400> 25
 atggctcggc ctgggcagcg ttggctcggc aagtggcttg tggcgatggt cgtgtgggcg 60
 ctgtgccggc tcgccacacc gctggccaag aacctggagc ccgtatcctg gagctccctc 120
 15 aaccccaagt tcctgagtgg gaagggttg gtgatctatc cgaaaattgg agacaagctg 180
 gacatcatct gcccccgagc agaagcaggg cggccctatg agtactacaa gctgtacctg 240
 gtgcggcctg agcaggcagc tgctgttagc acagttctcg accccaacgt gttgggtcacc 300
 tgcaataggc cagagcagga aatacgcttt accatcaagt tccaggagtt cagccccaac 360
 20 tacatgggcc tggagttcaa gaagcaccat gattactaca ttacctcaac atccaatgga 420
 agcctggagg ggctggaaaa ccgggagggc ggtgtgtgcc gcacacgcac catgaagatc 480
 atcatgaagg ttgggcaaga tcccaatgct gtgacgcctg agcagctgac taccagcagg 540
 ccagcaagg aggcagacaa cactgtcaag atggccacac aggccctgg tagtcggggc 600
 tccctgggtg actctgatgg caagcatgag actgtgaacc aggaagagaa gagtggccca 660
 ggtgcaagtg ggggcagcag cggggaccct gatggcttct tcaactccaa ggtggcattg 720
 25 ttgcggcctg tcggtgccgg ttgcgtcatc ttctgtctca tcatcatctt cctgacgggc 780
 ctactactga agctacgcaa gcggcacccg aagcacacac agcagcgggc ggctgccctc 840
 tcgctcagta ccctggccag tcccaaggcg ggcagtggca cagcgggcac cgagcccagc 900
 gacatcatca ttcccttacg gactacagag aacaactact gccccacta tgagaaggtg 960
 30 agtggggact acgggcaccc tgtctacatc gtccaagaga tgccgcccc a gagcccggcg 1020
 aacatctact acaaggtctg a 1041

 <210> 26
 <211> 1002
 35 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <300>

 <400> 26
 atggctgtga gaagggactc cgtgtggaag tactgctggg gtgttttgat ggtttttatgc 60
 agaactgcga tttccaaatc gatagtttta gagcctatct attggaattc ctogaactcc 120
 aaattttctac ctggacaagg actggtacta taccacaga taggagacaa attggatatt 180
 45 atttgcccca aagtggactc taaaactgtt ggccagtatg aatattataa agttttatag 240
 gttgataaag accaagcaga cagatgcact attaagaagg aaaatacccc tctcctcaac 300
 tgtgccaaac cagaccaaga tatcaaattc accatcaagt ttcaagaatt cagccctaac 360
 ctctgggggc tagaatttca gaagaacaaa gattattaca ttatatctac atcaaatggg 420
 tctttggagg gcctggataa ccaggaggga ggggtgtgcc agacaagagc catgaagatc 480
 ctcatgaaag ttggacaaga tgcaagttct gctggatcaa ccaggaataa agatccaaca 540
 50 agacgtccag aactagaagc tggtagaaat ggaagaagtt cgacaacaag tccctttgta 600
 aaaccaaact caggtttctag cacagacggc aacagcgccg gacattcggg gaacaacatc 660
 ctcggttccg aagtggcctt atttgacggg gatgcatcat cttcatcgtc 720
 atcatcatca cgctgggtgt cctctgtgct aagtagcgga ggagacacag gaagcactcg 780
 ccgcagcaca cgaccacgct gtcgctcagc acactggcca caccacagcg cagcggcaac 840
 55 aacaacggct cagagcccag tgacattatc atcccgttaa ggactgcgga cagcgtcttc 900
 tgccctcact acgagaaggt cagcggcgac tacgggcacc cgggtgtacat cgtccaggag 960
 atgccccgcg agagcccggc gaacatttac tacaaggtct ga 1002

 60 <210> 27
 <211> 1023
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 27

```

5  atgggggcccc cccattctgg gccgggggggc gtgcgagtcg gggccctgct gctgctgggg 60
   gttttggggc tgggtgtctgg gctcagcctg gaggcctgtct actggaactc ggccaataag 120
   aggttccagg cagagggtgg ttatgtgctg taccctcaga tcggggaccg gctagacctg 180
   ctctgcccc gggcccgggc tcctggccct cactcctctc ctaattatga gttctacaag 240
   ctgtacctgg taggggggtgc tcaggggccgg cgctgtgagg caccctctgc cccaaacctc 300
   cttctcactt gtgatcgccc agacctggat ctccgcttca ccatcaagtt ccaggagtat 360
10 agccctaata tctggggcca cgagttccgc tcgcaccacg attactacat cattgccaca 420
   toggatggga cccgggaggg cctggagagc ctgcaggag gtgtgtgcct aaccagaggc 480
   atgaaggtgc ttctccgagt gggacaaaagt ccccgaggag gggctgtccc ccgaaaacct 540
   gtgtctgaaa tgcccatgga aagagaccga ggggcagccc acagcctgga gcctgggaag 600
   gagaacctgc caggtgacct caccagcaat gcaacctccc ggggtgctga agggccccctg 660
15 cccctcccca gcatgcctgc agtggtctggg gcagcagggg ggtctggcgt gctcttgcctg 720
   ggctgtggcag gggctggggg tgccatgtgt tggcggagac ggcgggcca gccttcggag 780
   agtcgccacc ctggtcctgg ctcdttcggg aggggagggg ctctgggcct ggggggtgga 840
   ggtgggatgg gacctcggga ggctgagcct ggggagctag ggatagctct ggggggtggc 900
   ggggctgcag atccccctt ctgccccac tatgagaagg tgagtggtag ctatgggcat 960
20 cctgtgtata tcgtgcagga tggggccccc cagagccctc caaacatcta ctacaaggta 1020
   tga                                     1023

```

<210> 28

25 <211> 3399

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

30 <302> telomerase reverse transcriptase

<310> AF015950

<400> 28

```

35 atgccgcgcg ctccccgctg ccgagccgtg cgctccctgc tgcgcagcca ctaccgcgag 60
   gtgctgcgcg tggccacgtt cgtgcggcgc ctggggcccc agggctggcg gctgggtgcag 120
   cgcggggacc cggcggtctt ccgcgcgctg gtggcccagt gcctgggtgt cgtgccctgg 180
   gacgcacggc gcccccccgc cgccccctcc ttccgccagg tgcctgcctt gaaggacctg 240
   gtggcccagag tgctgcagag gctgtgcgag cgcgcgcga agaactgtgt ggcttcggc 300
   ttgcgcgtgc tggacggggc ccgcgggggc ccccccgagg ccttcaccac cagcgtgcgc 360
40 agctacctgc ccaacacggt gaccgacgca ctgcggggga gcggggcgtg ggggctgctg 420
   ctgcgcgcgc tgggcgacga cgtgctgggt cactgtctgg cacgtgcgc gctctttgtg 480
   ctggtggctc ccagctgcgc ctaccaggtg tgcgggccgc cgctgtacca gctcggcgtg 540
   gccactcagg cccggccccc gccacacgct agtggaacct gaaggcgtct gggatgcgaa 600
   cgggcctgga accatagcgt cagggaggcc ggggtccccc tgggcctgcc agccccgggt 660
45 gcgaggaggc gcgggggagc tgccagccga agtctgccgt tgcccaagag gccaggcgt 720
   ggcgctgccc ctgagccgga gcggacgccc gttgggcagg ggtcctgggc ccaccgggc 780
   aggacgcgtg gaccgagtga ccgtggtttc tgtgtggtgt cacctgccag acccgccgaa 840
   gaagccacct ctttggaggg tgcgctctct ggcacgcgc actcccaccc atocgtgggc 900
   cgccagcacc acgcggggcc cccatccaca tcgcggccac cacgtccctg ggacacgcct 960
50 tgtcccccg tgtacgccga gaccaagcac ttctctact cctcaggcga caaggagcag 1020
   ctgcggccct ccttctact cagctctctg aggccagcc tgactggcgc tcggaggctc 1080
   gtggagacca tctttctggg ttccaggccc tggatgccag ggactccccg caggttgccc 1140
   cgctggcccc agcgctactg gcaaatgcgg cccctgtttc tggagctgct tgggaaccac 1200
   gcgcagtgcc cctacggggt gctcctcaag acgcactgcc cgctgcgagc tgcggtcacc 1260
55 ccagcagccg gtgtctgtgc ccgggagaag cccagggtct ctgtggcggc ccccgaggag 1320
   gaggacacag acccccgctc ctggtgagc ctgctccgcc agcacagcag cccctggcag 1380
   gtgtacggct tcgtgcgggc ctgcctgcgc cggctgggtg cccaggccct ctggggctcc 1440
   aggcacaacg aacgcgctt cctcagggaac accaagaagt tcatctccct ggggaaccac 1500
   gccaaactct cgctgcagga gctgacgtgg aagatgagcg tgcgggactg cgcttggctg 1560
60 cgcaggagcc cagggggttg ctgtgttccg gccgcagagc accgtctgcg tgaggagatc 1620
   ctggccaagt tcctgcactg gctgatgagt gtgtacgtcg tcgagctgct caggctcttc 1680
   ttttatgtca cggagaccac gtttcaaaag aacaggctct ttttctaccg gaagagtgtc 1740

```

tggagcaagt tgcaaagcat tggaaatcaga cagcacttga agaggggtgca gctgcgaggag 1800
 ctgtcgggaag cagaggtcag gcagcatcgg gaagccaggc ccgccctgct gacgtccaga 1860
 ctccgcttca tccccaaagcc tgacgggctg cggccgattg tgaacatgga ctacgtcgtg 1920
 ggagccagaa cgttccgcag agaaaagagg gccgagcgtc tcacctcgag ggtgaaggca 1980
 5 ctgttcagcg tgcacaacta cgagcgggcg cggcgccccg gcctcctggg cgctctgtgt 2040
 ctgggcctgg acgatatacca cagggcctgg cgcaccttgc tgctgcgtgt gcgggcccag 2100
 gacccgcgcg ctgagctgta ctttgtcaag gtggatgtga cgggcgcgta cgacaccatc 2160
 cccagggaca ggctcacgga ggtcatcgcc agcatcatca aaccccagaa cacgtactgc 2220
 gtgcgtcggg atgcccgtgg ccagaaggcc gcccatgggc acgtccgcaa ggcttcaag 2280
 10 agccacgtct ctaccttgac agacctccag ccgtacatgc gacagttcgt ggctcacctg 2340
 caggagacca gcccgctgag ggatgccgtc gtcacgagc agagctcctc cctgaatgag 2400
 gccagcagtg gcctcttcga cgtcttccca cgttctatgt gccaccacgc cgtgcgcac 2460
 aggggcaagt cctacgtcca gtgccagggg atcccgcagg gctccatcct ctccacgctg 2520
 ctctgcagcc tgtgctacgg cgacatggag aacaagctgt ttgcggggat tgcgggggac 2580
 15 gggctgctcc tgcgtttggg ggatgatttc ttgttgggtga cacctcacct caccacgcg 2640
 aaaaccttcc tcaggaccct ggtccgaggt gtccctgagt atggctgctt ggtgaacttg 2700
 cggaagacag tgggtgaactt ccctgtagaa gacgaggccc tgggtggcac ggcttttgtt 2760
 cagatgccgg cccacggcct attcccctgg tgcggcctgc tgctggatac ccggaccctg 2820
 gaggtgcaga ggcactactc cagctatgcc cggacctcca tcagagccag tctcaccttc 2880
 20 aaccgcggct tcaaggctgg gaggaacatg cgtcgcaaac tctttggggg cttgcggctg 2940
 aagtgtcaca gcctgtttct ggatttgcag gtgaacagcc tccagacggt gtgcaccaac 3000
 atctacaaga tccctcctgct gcaggcgtac aggtttcacg catgtgtgct gcagctccca 3060
 tttcatcagc aagtttggaa gaaccccaca ttttctctgc gcgtcatctc tgacacggcc 3120
 tccctctgct actccatcct gaaagccaag aacgcaggga tgtcgtcggg ggccaagggc 3180
 25 gccgcgggcc ctctgccctc cgaggccgtg cagtggctgt gccaccaagc attcctgctc 3240
 aagctgactc gacaccgtgt cacctacgtg ccactcctgg ggtcactcag gacagcccag 3300
 acgcagctga gtccgaagct cccggggacg acgctgactg ccctggaggc cgcagccaac 3360
 ccggcactgc cctcagactt caagaccatc ctggactga 3399

30
 <210> 29
 <211> 567
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35
 <300>
 <302> K-ras
 <310> M54968

40
 <400> 29
 atgactgaat ataaacttgt ggtagttgga gcttgtggcg taggcaagag tgccttgacg 60
 atacagctaa ttcagaatca ttttgtggac gaatatgata caacaataga ggattccctac 120
 aggaagcaag tagtaattga tggagaaacc tgtctcttgg atattctcga cacagcagg 180
 45 caagaggagt acagtgcaat gagggaccag tacatgagga ctggggaggg ctttctttgt 240
 gtatttgcca taaataatac taaatcattt gaagatatcc accattatag agaacaaatt 300
 aaaagagtta aggactctga agatgtacct atggctcctag taggaaataa atgtgatttg 360
 cttctagaaa cagtagacac aaaacaggct caggacttag caagaagtta tggaattcct 420
 tttattgaaa catcagcaaa gacaagacag ggtgttgatg atgccttcta tacattagtt 480
 cgagaaattc gaaaacataa agaaaagatg agcaaagatg gtaaaaagaa gaaaaagaag 540
 50 tcaaagacaa agtgtgtaat tatgtaa 567

55
 <210> 30
 <211> 3840
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60
 <300>
 <302> mdr-1
 <310> AF016535

<400> 30

	atggatcttg	aaggggaccg	caatggagga	gcaaagaaga	agaacttttt	taaactgaac	60
	aataaaagt	aaaaagataa	gaaggaaaaag	aaaccaactg	tcagtgtatt	ttcaatgttt	120
	cgctattcaa	attggcttga	caagttgtat	atgggtgggg	gaactttggc	tgccatcatc	180
	catggggctg	gacttcctct	catgatgctg	gtgtttggag	aaatgacaga	tatctttgca	240
5	aatgcaggaa	atrtagaaga	tctgatgtca	aacatcacta	atagaagtga	tatcaatgat	300
	acagggttct	tcataaatct	ggaggaagac	atgaccagg	atgcctatta	ttacagtgga	360
	attgggtgct	gggtgctggt	tgctgcttac	atccagggtt	cattttgggt	cctggcagct	420
	ggaagacaaa	tacacaaaat	tagaaaacag	ttttttcatg	ctataatgct	acaggagata	480
	ggctgggttg	atgtgcacga	tggtggggag	cttaacaccc	gacttacaga	tgatgtctcc	540
10	aagattaatg	aaggaattgg	tgacaaaatt	ggaatgttct	ttcagtcaat	ggcaacattt	600
	ttcactgggt	ttatagtagg	atrtacacgt	ggttggaagc	taacccttgt	gattttggcc	660
	atcagtcctg	ttcttggtact	gtcagctgct	gtctgggcaa	agatactatc	ttcattttact	720
	gataaagaac	tcttagcgta	tgcaaaagct	ggagcagtag	ctgaagaggt	cctggcagca	780
	attagaactg	tgattgcatt	tggaggacaa	aagaaagaac	ttgaaaggta	caacaaaaat	840
15	ttagaagaag	ctaaaagaat	tgggataaaag	aaagctatta	cagccaatat	ttctataggt	900
	gctgctttcc	tgctgatcta	tgcatcttat	gctctggcct	tctggtatgg	gaccaccttg	960
	gtcctctcag	gggaatattc	tattggacaa	gtactcactg	tattttctgt	attaattggg	1020
	gcttttagtg	ttggacaggc	atctccaagc	attgaagcat	ttgcaaatgc	aagaggagca	1080
	gcttatgaaa	tcttcaagat	aattgataat	aagccaagta	ttgacagcta	ttcgaagagt	1140
20	gggcacaaac	cagataatat	taagggaaat	ttggaattca	gaaatgttca	cctcagttac	1200
	ccatctcgaa	aagaagttaa	gatcttgaag	ggctctgaac	tgaaggtgca	gagtgggcag	1260
	acggtggccc	tggttggaat	cagtggctgt	gggaagagca	caacagtcca	gctgatgcag	1320
	aggctctatg	acccacacga	ggggatggct	agtgttgatg	gacaggatat	taggaccata	1380
	aatgtaagg	ttctacggga	aatcattgg	gtggtgagtc	aggaacctgt	attgtttgcc	1440
25	accacgatag	ctgaaaacat	tcgctatggc	cgtgaaaatg	tcaccatgga	tgagattgag	1500
	aaagctgtca	aggaagccaa	tgccatagac	tttatcatga	aactgcctca	taaatttgac	1560
	accctgggtg	gagagagagg	ggcccagttg	agtgggtggc	agaagcagag	gatcgccatt	1620
	gcacgtgccc	tggttcgcaa	ccccagatc	ctcctgctgg	atgaggccac	gtcagccttg	1680
	gacacagaaa	gcgaagcagt	ggttcagggt	gctctggata	aggccagaaa	aggctcggacc	1740
30	accattgtga	tagctcatcg	tttgtctaca	gttcgtaatg	ctgacgtcat	cgctgggttc	1800
	gatgatggag	tcattgtgga	gaaaggaaat	catgatgaac	tcataaaga	gaaaggcatt	1860
	tacttcaaac	ttgtcacaat	gcagacagca	ggaaatgaag	ttgaattaga	aaatgcagct	1920
	gatgaatcca	aaagtgaat	tgatgccttg	gaaatgtctt	caaatgatcc	aagatccagt	1980
	ctaataagaa	aaagatcaac	tcgtaggagt	gtccgtggat	cacaagccca	agacagaaag	2040
35	cttagtacca	aagaggctct	ggatgaaagt	atacctccag	tttccttttg	gaggattatg	2100
	aagctaaatt	taactgaatg	gccttatatt	gttgttgggt	tattttgtgc	cattataaat	2160
	ggaggctcgc	aaccagcatt	tgcaataata	ttttcaaga	ttataggggt	ttttacaaga	2220
	attgatgac	ctgaaacaaa	acgacagaat	agtaacttgt	tttactatt	gtttctagcc	2280
	ccttgaatta	tttcttttat	tacatttttc	cctcagggtt	tcacatttgg	caaagctgga	2340
40	gagatcctca	ccaagcggct	cggatcacat	gttttccgat	ccatgctcag	acaggatgtg	2400
	agttgggttg	atgaccctaa	aaacaccact	ggagcattga	ctaccaggct	cgccaatgat	2460
	gctgctcaag	ttaaaggggc	tataggttcc	aggcttgcct	taattaccca	gaatatagca	2520
	aatcttggga	caggaataat	tatatccttc	atctatggtt	ggcaactaac	actgttactc	2580
	ttagcaattg	tacccatcat	tgcaatagca	ggagtgtgtg	aaatgaaaat	gttgtctgga	2640
45	caagcactga	aagataagaa	agaactagaa	ggtgctggga	agatcgctac	tgaagcaata	2700
	gaaaacttcc	gaaccgttgt	ttctttgact	caggagcaga	agtttgaaca	tatgtatgct	2760
	cagagtttgc	aggatccata	cagaaactct	ttgaggaaag	cacacatctt	tgggaattaca	2820
	ttttccttca	cccaggcaat	gatgtatttt	tcctatgctg	gatgtttccg	gtttggagcc	2880
	tacttgggtg	cacataaact	catgagcttt	gaggatgttc	tgtagtat	ttcagctgtt	2940
50	gtctttgggt	ccatggccgt	ggggcaagtc	agttcatttg	ctcctgacta	tgccaaagcc	3000
	aaaatatcag	cagcccacat	catcatgatc	attgaaaaaa	cccctttgat	tgacagctac	3060
	agcacggaag	gcctaattgc	gaacacattg	gaaggaaatg	tcacatttgg	tgaagttgta	3120
	ttcaactatc	ccaccggacc	ggacatccca	tgctctcagg	gactgagcct	ggaggtgaag	3180
	aagggccaga	cgctggctct	ggtgggcagc	agtggctgtg	ggaagagcac	agtggctccag	3240
55	ctcctggagc	ggttctacga	ccccttggca	gggaaagtgc	tgcttgatgg	caaagaaata	3300
	aagcgactga	atgttcagtg	gctccgagca	cacctgggca	tcgtgtccca	ggagcccatc	3360
	ctgttttgat	gcagcattgc	tgagaacatt	gcctatggag	acaacagccg	ggtgggtgtc	3420
	caggaagaga	ttgtgagggc	agcaaaaggag	gccaaacatac	atgccttcat	cgagtccatg	3480
	cctaataaat	atagcactaa	agtaggagac	aaaggaaactc	agctctctgg	tggccagaaa	3540
60	caacgcattg	ccatagctcg	tgcccttggt	agacagcctc	atattttgct	tttggatgaa	3600
	gccacgctcag	ctctggatac	agaaaagtga	aaggttgtcc	aagaagccct	ggacaaagcc	3660
	agagaaggcc	gcacctgcac	tgtgattgct	caccgcctgt	ccaccatcca	gaatgcagac	3720

ttaatagtggtggttttcagaa tggcagagtc aaggagcatg gcacgcatca gcagctgctg 3780
gcacagaaaag gcatctatatt ttcaatggtc agtgtccagg ctggaacaaa ggcgcagtgga 3840

5 <210> 31
<211> 1318
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> UPAR (urokinase-type plasminogen activator receptor)
<310> XM009232

<400> 31
15 atggggtcacc cgccgctgct gccgctgctg ctgctgctcc acacctgcgt cccagcctct 60
tggggcctgc ggtgcatgca gtgtaagacc aacggggatt gccgtgtgga agagtgcgcc 120
ctgggacagg acctctgcag gaccacgacg gtgcgcttgt gggaagaagg agaagagctg 180
gagctggtgg agaaaagctg taccactca gagaagacca acaggaccct gagctatcgg 240
actggcttga agatcaccag ccttaccgag gttgtgtgtg ggttagactt gtgcaaccag 300
20 ggcaactctg gccgggctgt cacttatcc cgaagccgtt acctcgaatg ctttccctgt 360
ggctcatcag acatgagctg tgagaggggc cggcaccaga gcctgcagtg ccgcagccct 420
gaagaacagt gcctggatgt ggtgacccac tggatccagg aaggtgaaga agggcgcca 480
aaggatgacc gccacctccg tggctgtggc taccttccc gctgccggg ctccaatgg 540
ttccacaaca acgacacctt ccacttctg aaatgctgca acaccacaa atgcaacgag 600
25 ggcccaatcc tggagcttga aaatctgcc cagaatggcc gccagtgtta cagctgcaag 660
gggaacagca cccatggatg ctctctgaa gagactttcc tcattgactg ccgaggcccc 720
atgaatcaat gtctggtagc caccggcact cacgaaccga aaaaccaaag ctatatggta 780
agaggctgtg caaccgcctc aatgtgccaa catgccacc tgggtgacgc cttcagcatg 840
aaccacattg atgtctctg ctgtactaaa agtggctgta accaccaga cctggatgtc 900
30 cagtaaccga gtggggctgc tcctcagcct ggccctgcc atctcagcct caccatcacc 960
ctgctaataga ctgccagact gtggggaggc actctcctct ggacctaaac ctgaaatccc 1020
cctctctgcc ctggctggat ccgggggacc cctttgccct tccctcggct cccagcccta 1080
cagacttgct gtgtgacctc aggcagtggt gccgacctct ctgggcctca gttttcccag 1140
ctatgaaaac agctatctca caaagtgtg tgaagcagaa gagaaaagct ggaggaaggc 1200
35 cgtggggccaa tgggagagct cttgttatta ttaatatgt tgccgctgtt gtgttgtgtg 1260
tattaattaa tattcatatt atttatttta tacttacata aagattttgt accagtggt 1318

40 <210> 32
<211> 636
<212> DNA
<213> Homo sapiens

45 <300>
<302> Bak
<310> U16811

<400> 32
50 atggcttcgg ggcaaggccc aggtcctccc aggcaggagt gcggagagcc tgccctgccc 60
tctgcttctg aggagcaggt agcccaggac acagaggagg ttttccgcag ctacgttttt 120
taccgccatc agcaggaaca ggaggctgaa ggggtggctg cccctgccga cccagagatg 180
gtcaccttac ctctgcaacc tagcagcacc atggggcagg tgggacggca gctcgccatc 240
atcggggacg acatcaaccg acgctatgac tcagagttcc agaccatgtt gcagcacctg 300
cagcccacgg cagagaatgc ctatgagtac ttcaccaaga ttgccaccag cctgttttag 360
55 agtggcatca attggggccg tgtggtggct cttctgggct tcggctaccg tctggcccta 420
cacgtctacc agcatggcct gactggcttc ctaggccagg tgaccgcctt cgtggctgac 480
ttcatgctgc atcaactgcat tgcccgggtg attgacacaga ggggtggctg ggtggcagcc 540
ctgaacttgg gcaatggctc catcctgaac gtgctgggtg ttctgggtgt ggttctgttg 600
60 ggccagtttg tggtaggaag attcttcaaa tcatga 636

<210> 33

<211> 579
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

5 <300>
 <302> Bax alpha
 <310> L22473

<400> 33
 10 atggacgggt cccggggagca gccagaggc gggggggcca ccagctctga gcagatcatg 60
 aagacagggg cccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120
 gaggcacccg agctggccct ggacccgggtg cctcaggatg cgtccaccaa gaagctgagc 180
 gagggtctca agcgcacccg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
 gccgcctggg acacagactc ccccgagag gtctttttcc gaggggcagc tgacatgttt 300
 15 tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtccgctttt tctactttgc cagcaaactg 360
 gtgctcaagg ccctgtgcac caagggtccg gaactgatca gaaccatcat gggctggaca 420
 ttggacttcc tccgggagcg gctgttgggc tggatccaag accaggggtg ttgggacggc 480
 ctctctctct actttgggac gccacgtgg cagaccgtga ccatctttgt ggcgggagtg 540
 20 ctacccgcct cgctcaccat ctggaagaag atgggctga 579

<210> 34
 <211> 657
 <212> DNA
 25 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> Bax beta
 <310> L22474

30 <400> 34
 atggacgggt cccggggagca gccagaggc gggggggcca ccagctctga gcagatcatg 60
 aagacagggg cccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120
 35 gaggcacccg agctggccct ggacccgggtg cctcaggatg cgtccaccaa gaagctgagc 180
 gagggtctca agcgcacccg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
 gccgcctggg acacagactc ccccgagag gtctttttcc gaggggcagc tgacatgttt 300
 tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtccgctttt tctactttgc cagcaaactg 360
 gtgctcaagg ccctgtgcac caagggtccg gaactgatca gaaccatcat gggctggaca 420
 ttggacttcc tccgggagcg gctgttgggc tggatccaag accaggggtg ttgggtgaga 480
 40 ctctcaagc ctctcacc cccacccgc gccctacca ccgccctgc cccaccgtcc 540
 ctgccccccg ccaactcctct gggaccctgg gccttctgga gcaggtcaca gtggtgcctt 600
 ctccccatct tcagatcatc agatgtggtc tataatgcgt tttccttacg tgtctga 657

45 <210> 35
 <211> 432
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

50 <300>
 <302> Bax delta
 <310> U19599

<400> 35
 55 atggacgggt cccggggagca gccagaggc gggggggcca ccagctctga gcagatcatg 60
 aagacagggg cccttttgct tcagggggatg attgcgcgg tggacacaga ctccccccga 120
 gagggtctttt tccagtggtg agctgacatg ttttctgacg gcaacttcaa ctggggccgg 180
 gttgtcgccc ttttctactt tgccagcaaa ctggtgctca agggcctgtg caccaagggtg 240
 ccggaactga tcagaaccat catgggctgg acattggact tctccggga gcggctgttg 300
 60 ggctggatcc aagaccaggg tgggtgggac ggcctcctct cctacttttg gacgcccacg 360
 tggcagaccg tgaccatctt tgtggcggga gtgctcaccg cctcgctcac catctggaag 420
 aagatgggct ga 432

5 <210> 36
 <211> 495
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <300>
 <302> Bax epsolin
 10 <310> AF007826

 <400> 36
 atggacgggt cccgggagca gccagaggc ggggggcca ccagctctga gcagatcatg 60
 aagacagggg cccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120
 15 gaggcaccgg agctggccct ggaccgggtg cctcaggatg cgtccacca gaagctgagc 180
 gagtgtctca agcgcatcgg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
 gccgccgtgg acacagactc ccccgagag gtctttttcc gagtggcagc tgacatgttt 300
 tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtgcgccctt tctactttgc cagcaaactg 360
 gtgctcaagg ctggcggtgaa atggcgatgat ctgggctcac tgcaacctct gcctcctggg 420
 20 ttcaagcgat tcacctgcct cagcatccca aggagctggg attacaggcc ctgtgcacca 480
 aggtgccgga actga 495

 <210> 37
 25 <211> 582
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <300>
 <302> bcl-w
 30 <310> U59747

 <400> 37
 atggcgaccc cagcctcggc ccagacaca cgggctctgg tggcagactt tgtaggttat 60
 35 aagctgaggc agaagggtta tgtctgtgga gctggccccg gggagggccc agcagctgac 120
 ccgctgcacc aagccatgcg ggcagctgga gatgagttcg agaccgctt ccggcgcacc 180
 ttctctgata tggcggtcga gctgcatgtg accccaggct cagcccagca acgcttcacc 240
 cagggtctccg acgaactttt tcaagggggc cccaactggg gccgccttgt agccttcttt 300
 gtctttgggg ctgcactgtg tgctgagagt gtcaacaagg agatggaacc actgggtggga 360
 40 caagtgcagg agtggatggt ggccctacct gagacgcggc tggctgactg gatccacagc 420
 agtgggggct gggcggagtt cacagctcta tacggggacg gggccctgga ggaggcgcg 480
 cgtctgcggg aggggaactg ggcatcagtg aggacagtgc tgacgggggc cgtggcactg 540
 ggggccctgg taactgtagg ggcccttttt gctagcaagt ga 582

 45 <210> 38
 <211> 2481
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <300>
 <302> HIF-alpha
 50 <310> U22431

 <400> 38
 atggaggggcg ccggcgggcg gaacgacaag aaaaagataa gttctgaacg tcgaaaagaa 60
 aagtctcgag atgcagccag atctcggcga agtaaagaat ctgaagtttt ttatgagctt 120
 gctcatcagt tgccacttcc acataatgtg agttcgcata ttgataaggc ctctgtgatg 180
 aggcttacca tcagctatatt gcgtgtgagg aaacttcttg atgctggtga tttggatatt 240
 60 gaagatgaca tgaaagcaca gatgaattgc ttttatattga aagccttgga tggttttgtt 300
 atggtttctca cagatgatgg tgacatgatt tacatttctg ataatgtgaa caaatacatg 360
 ggattaactc agtttgaact aactggacac agtgtgtttg attttactca tccatgtgac 420

```

catgaggaaa tgagagaaat gcttacacac agaaatggcc ttgtgaaaaa gggtaaagaa 480
caaaacacac agcgaagctt ttttctcaga atgaagtgtg ccctaactag ccgaggaaga 540
actatgaaca taaagtctgc aacatggaag gtattgcact gcacaggcca cattcacgta 600
tatgatacca acagtaacca acctcagtgt ggggtataaga aaccacctat gacctgcttg 660
5 gtgctgattt gtgaacccat tcctcaccga tcaaatattg aaattccttt agatagcaag 720
actttcctca gtcgacacag cctggatatg aaattttctt attgtgatga aagaattacc 780
gaattgatgg gatatgagcc agaagaactt ttaggcgcgt caatttatga atattatcat 840
gctttggact ctgatcatct gaccaaact catcatgata tgtttactaa aggacaagtc 900
accacaggac agtacaggat gcttgccaaa agaggtggat atgtctgggt tgaaactcaa 960
10 gcaactgtca tatataacac caagaattct caaccacagt gcattgtatg tgtgaattac 1020
gttgtagtg gtattattca gcacgacttg attttctccc ttcaacaaac agaattgtgc 1080
cttaaacggg ttgaatcttc agatatgaaa atgactcagc tattcaccaa agttgaatca 1140
gaagatacaa gtgacctctt tgacaaactt aagaaggaac ctgatgcttt aactttgctg 1200
gccccagccg ctggagacac aatcatatct ttagattttg gcagcaacga cacagaaact 1260
15 gatgaccagc aacttgagga agtaccatta tataatgatg taatgctccc ctaccccaac 1320
gaaaaattac agaataataa tttggcaatg tctccattac ccaccgtga aacgccaaag 1380
ccacttcgaa gtagtgcctg cctgcactc aatcaagaag ttgcattaaa attagaacca 1440
aatccagagt cactggaact ttcttttacc atgcccaga ttcaggatca gacacctagt 1500
ccttcgatg gaagcactag acaaagttca cctgagccta atagtcccag tgaatattgt 1560
20 ttttatgtgg atagtgatg ggtcaatgaa ttcaagttgg aattggtaga aaaacttttt 1620
gctgaagaca cagaagcaaa gaacccattt tctactcagg acacagattt agacttggag 1680
atgttagctc cctatatccc aatggatgat gacttccagt tacgttcctt cgatcagttg 1740
tcaccattag aaagcagttc cgcaagccct gaaagcgcaa gtcctcaaag cacagttaca 1800
gtattccagc agactcaaat acaagaacct actgctaatt ccaccactac cactgccacc 1860
25 actgatgaat taaaaacagt gacaaaagac cgtatggaag acattaaaat attgattgca 1920
tctccatctc ctaccacat acataaagaa actactagtg ccacatcatc accatataga 1980
gatactcaaa gtcggacagc ctcaccaaac agagcaggaa aaggagtcat agaacagaca 2040
gaaaaatctc atccaagaag ccctaactgt ttatctgtcg ctttgagtca aagaactaca 2100
gttcctgagg aagaactaaa tccaaagata ctagctttgc agaatgctca gagaaagcga 2160
30 aaaatggaac atgatggttc actttttcaa gcagtaggaa ttggaacatt attacagcag 2220
ccagacgatc atgcagctac tacatcactt tcttgaaaac gtgtaaaagg atgcaaactc 2280
agtgaacga atggaatgga gcaaaagaca attattttaa taccctctga tttagcatgt 2340
agactgctgg ggcaatcaat ggatgaaagt ggattaccac agctgaccag ttatgattgt 2400
gaagttaatg ctctatatac aggcagcaga aacctactgc aggggtgaaga attactcaga 2460
35 gctttggatc aagttaactg a

```

```

<210> 39
<211> 481
40 <212> DNA
    <213> Homo sapiens

```

```

<300>
<302> ID1
45 <310> X77956

```

```

<400> 39
atgaaagtcg ccagtggcag caccgccacc gccgcgcgg gccccagctg cgcgctgaag 60
gccggcaaga cagcgagcgg tgcgggcgag gtgggtgcgt gtctgtctga gcagagcgtg 120
50 gccatctcgc gctgcggggg cgccggggcg gcctgcctg ccctgctgga cgagcagcag 180
gtaaacgtgc tgctctacga catgaacggc tgttactcac gcctcaagga gctgggtgcc 240
accctgcccc agaaccgcaa ggtgagcaag gtggagattc tccagcacgt catcgactac 300
atcagggacc ttcagttgga gctgaactcg gaatccgaag ttgggacccc cgggggcccga 360
gggctgccgg tccgggctcc gctcagcacc ctcaacggcg agatcagcgc cctgacggcc 420
55 gaggcggcat gcgttcctgc ggacgatcgc atcttgtgtc gctgaatggt gaaaaaaaaa 480
a

```

```

<210> 40
60 <211> 110
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

```

<300>

<302> ID2B

<310> M96843

5

<400> 40

tgaaagcctt cagtcccgtg aggtocatta ggaaaaacag cctgttggac caccgcctgg 60
gcattctcca gagcaaaacc ccggtggatg acctgatgag cctgctgtaa 110

10

<210> 41

<211> 486

<212> DNA

<213> Homo sapiens

15

<300>

<302> ID4

<310> Y07958

20

<400> 41

atgaaggcgg tgagcccggg gcgcccctcg ggccgcaagg cgccgtcggg ctgcggcggc 60
ggggagctgg cgctgcgctg cctggccgag cacggccaca gcctgggtgg ctccgcagcc 120
gcggcggcgg cggcggcggc agcgcgctgt aaggcggcgg aggcggcggc cgacgagccg 180
gcgctgtgccc tgcagtgcga tatgaacgac tgctatagcc gcctgcggag gctgggtgccc 240
25 accatcccgc ccaacaagaa agtcagcaaa gtggagatcc tgcagcacgt tatcgactac 300
atccctggacc tgcagctggc gctggagacg caccgggccc tgcagaggca gccaccaccg 360
cccgcgcgcg cacaccacc ccgcccggacc tgtccagccg cgccgccgcg gaccccgtc 420
actgcgctca acaccgaccc ggccggcgcg gtgaacaagc agggcgacag cattctgtgc 480
cgctga 486

30

<210> 42

<211> 462

<212> DNA

<213> Homo sapiens

35

<300>

<302> IGF1

<310> NM000618

40

<400> 42

atgggaaaaa tcagcagtct tccaacccaa ttattttaagt gctgcttttg tgatttcttg 60
aagggtgaaga tgcacacccat gtccctctcg catctcttct acctggcgct gtgcctgctc 120
accttcacca gctctgccac ggctggaccg gagacgctct gcggggctga gctgggtggat 180
45 gctcttcagt tcgtgtgtgg agacaggggc ttttatttca acaagcccac aggggtatggc 240
tccagcagtc ggaggcgccc tcagacaggc atcgtggatg agtgcgtgctt ccggagctgt 300
gatctaagga ggctggagat gtattgcgca cccctcaagc ctgccaagtc agctcgctct 360
gtccgtgccc agcgccacac cgacatgccc aagaccaga aggaagtaca tttgaagaac 420
gcaagtagag ggagtgcagg aaacaagaac tacaggatgt ag 462

50

<210> 43

<211> 591

<212> DNA

<213> Homo sapiens

55

<300>

<302> PDGFA

<310> NM002607

60

<400> 43

atgaggacct tggcttgccct gctgctcctc ggctgcggat acctcgccca tgttctggcc 60

29/95

gaggaagccg agatcccccg cgagggtgato gagaggctgg cccgcagtcg gatccacagc 120
 atccgggacc tccagcgact cctggagata gactccgtag ggagtgagga ttcttttgac 180
 accagcctga gagctcacgg ggtccacgcc actaagcatg tgcccagagaa gcggccccctg 240
 5 cccattcggg ggaagagaag catcgaggaa gctgtccccc ctgtctgcaa gaccaggacg 300
 gtcatcttac agattcctcg gagtcaggtc gaccccacgt ccgccaactt cctgatctgg 360
 cccccgtgcg tggaggtgaa acgctgcacc ggctgctgca acacgagcag tgtcaagtgc 420
 cagccctccc gcgtccacca ccgcagcgtc aagggtggcca aggtggaata cgtcaggaag 480
 aagccaaaat taaaagaagt ccagggtgagg ttagaggagc atttgaggatg cgcctgcgcg 540
 10 accacaagcc tgaatccgga ttatcgggaa gaggacacgg atgtgagggtg a 591

<210> 44
 <211> 528
 <212> DNA
 15 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> PDGFRA
 <310> XM003568

20 <400> 44

atggccaagc ctgaccacgc taccagtga gttctacgaga tcatgggtgaa atgctggaac 60
 agtgagccgg agaagagacc ctcccttttac cacctgagtg agattgtgga gaatctgctg 120
 cctggacaat ataaaaagag ttatgaaaaa attcacctgg acttcctgaa gagtgaccat 180
 25 cctgctgttg cagcgtgctg tgtggactca gacaatgcat acattgggtg cacctacaaa 240
 aacgaggaag acaagctgaa ggactgggag ggtggtcttg atgagcagag actgagcgtc 300
 gacagtggct acatcatctc tctgcctgac attgaccctg tccctgagga ggaggacctg 360
 ggcaagagga acagacacag ctgcagagacc tctgaagaga gtgccattga gacgggttcc 420
 agcagttcca ccttcatcaa gagagaggac gagaccattg aagacatcga catgatggat 480
 30 gacatcggca tagactcttc agacctggtg gaagacagct tccctgtaa 528

<210> 45
 <211> 1911
 35 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> PDGFRB
 40 <310> XM003790

<400> 45

atgcggcttc cgggtgctgat gccagctctg gccctcaaag gcgagctgct gttgctgtct 60
 45 ctccctgttac ttctggaacc acagatctct cagggccttg tctgcacacc cccggggcca 120
 gagcttgttc tcaatgtctc cagcaccttc gttctgacct gctcgggttc agctccgggtg 180
 gtgtgggaac ggatgtccca ggagccccc caggaaatgg ccaaggccca ggatggcacc 240
 ttctccagcg tgctcacact gaccaacctc actgggctag acacgggaga atacttttgc 300
 acccacaatg actcccgtgg actggagacc gatgagcggg aacggctcta catctttgtg 360
 ccagatccca ccgtgggctt cctcccta at gatgccgagg aactattcat ctttctcacg 420
 50 gaaataactg agatcaccat tccatgccga gtaacagacc cacagctggg ggtgacactg 480
 cacgagaaga aaggggacgt tgcactgect gtccctatg atcaccaacg tggcttttct 540
 ggtatctttg aggacagaag ctacatctgc aaaaccacca ttggggagac ggaggtggat 600
 tctgatgcct actatgtcta cagactccag gtgtcatcca tcaacgtctc tgtgaacgca 660
 gtgcagactg tgggtccgcca ggggtgagaac atcacctca tgtgcattgt gatcgggaat 720
 55 gaggtggtca acttcgagtg gacatacccc cgcaaagaaa gtgggcggct ggtggagccg 780
 gtgactgact tcctcttgga tatgccttac cacatccgct ccatcctgca catccccagt 840
 gccagattag aagactcggg gacctacacc tgcaatgtga cggagagtggt gaatgacct 900
 caggatgaaa aggccatcaa catcacctg gttgagagcg gctacgtgcg gctcctggga 960
 gaggtgggca cactacaatt tgctgagctg catcggagcc ggacactgca ggtagtgttc 1020
 60 gaggcctacc caccgcccac tgtcctgtgg ttcaaagaca accgcacctt gggcgactcc 1080
 agcgtggcg aaatgcctt gtccacgcgc aacgtgtcgg agacccggt tgtgtcagag 1140
 ctgacactgg ttgcgtgaa ggtggcagag gctggccact acaccatgog ggccttccat 1200

```

gaggatgctg aggtccagct ctccctccag ctacagatca atgtccctgt ccgagtgtg 1260
gagctaagtg agagccaccc tgacagtggg gaacagacag tccgctgtcg tggccggggc 1320
atgccccagc cgaacatcat ctggtctgcc tgcagagacc tcaaaagggtg tccacgtgag 1380
5 ctgccgccc cgtgctggg gaacagttcc gaagaggaga gccagctgga gactaacgtg 1440
acgtactggg aggaggagca ggagtttgag gtggtgagca cactgctct gcagcacgtg 1500
gatcggccac tgcgggtgcg ctgcacgctg cgcaacgctg tgggcccagga caccgaggag 1560
gtcatcgtgg tgccacactc ctggcccttt aagggtggtg tgatctcagc catcctggcc 1620
ctggtggtgc tcaccatcat ctcccttatc atcctcatca tgctttggca gaagaagcca 1680
cgttacgaga tccgatggaa ggtgattgag tctgtgagct ctgacggcca tgagtacatc 1740
10 tacgtggacc ccattgcagc gccctatgac tccacgtggg agctgccgcg ggaccagctt 1800
gtgctgggac gcaccctcgg ctctggggcc tttgggcagg tggtgaggc caccggttcat 1860
ggcctgagcc attttcaagc cccaatgaaa gtggccgtca aaaatgctta a 1911

15 <210> 46
    <211> 1176
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

20 <300>
    <302> TGFbeta1
    <310> NM000660

    <400> 46
25 atgccgccct cggggctgcg gctgctgccg ctgctgctac cgctgctgtg gctactggtg 60
    ctgacgcctg gcccgcggc cgcgggacta tccacctgca agactatcga catggagctg 120
    gtgaagcgga agcgcacga ggccatccgc ggccagatcc tgtccaagct gcggctcgcc 180
    agcccccgga gccaggggga ggtgccgccc ggcccgtgc ccgaggccgt gctcgccctg 240
    tacaacagca cccgcgaccg ggtggccggg gagagtgcag aaccggagcc cgagcctgag 300
30 gccgactact acgccaagga ggtcaccgcg gtgctaattg tggaaccaca caacgaaatc 360
    tatgacaagt tcaagcagag tacacacagc atatatatgt tcttcaacac atcagagctc 420
    cgagaagcgg taccgaacc cgtgttgctc tcccgggcag agctgctct gctgaggagg 480
    ctcaagttaa aagtggagca gcacgtggag ctgtaccaga aatacagcaa caattcctgg 540
    cgatacctca gcaaccggct gctggcacc agcgactcgc cagagtgtgt atcttttgat 600
35 gtcaccggag ttgtgcccga gtggttgagc cgtggagggg aaattgaggg ctttcgcctt 660
    agcggccact gctcctgtga cagcagggat aacacactgc aagtggacat caacgggttc 720
    actaccggcc gccgaggtga cctggccacc attoatggca tgaaccggcc tttcctgctt 780
    ctcatggcca cccgctgga gagggcccag catctgcaaa gctcccggca ccgccgagcc 840
    ctggacacca actattgctt cagctccacg gagaagaact gctgctgctg gcagctgtac 900
40 attgacttcc gcaaggacct cggctggaag tggatccacg agcccaaggg ctaccatgcc 960
    aacttctgcc togggcctg cccctacatt tggagcctgg acacgcagta cagcaaggtc 1020
    ctggccctgt acaaccagca taaccgggc gcctcggcg cgcctgctg cgtgccgcag 1080
    gcgctggagc cgtgcccac cgtgtactac gtgggcgcga agcccaagggt ggagcagctg 1140
    tccaacatga tcgtgcgctc ctgcaagtgc agctga 1176

45 <210> 47
    <211> 1245
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

    <300>
    <302> TGFbeta2
    <310> NM003238

55 <400> 47
    atgcactact gtgtgctgag cgcttttctg atcctgcato tggtcacggt cgcgctcagc 60
    ctgtctacct gcagcacact cgatatggac cagttcatgc gcaagaggat cgaggcgatc 120
    cgcgggcaga tcctgagcaa gctgaagctc accagtcccc cagaagacta tcctgagccc 180
60 gaggaagtcc ccccgagggt gatttccatc tacaacagca ccagggactt gctccaggag 240
    aaggcgagcc ggaggggcgg cgcctgcgag cgcgagagga gcgacgaaga gtactacgcc 300
    aaggagggtt aaaaaataga catgccgccc ttcttccctt ccgaaaatgc catcccgcgc 360

```

```

a c t t t t c t a c a   g a c c c t a c t t   c a g a a t t g t t   c g a t t t g a c g   t c t c a g c a a t   g g a g a a g a a t   420
g c t t t c c a a t t   t g g t g a a a g c   a g a g t t c a g a   g t c t t t c g t t   t g c a g a a c c c   a a a a g c c a g a   480
g t g c c t g a a c   a a c g g a t t g a   g c t a t a t c a g   a t t c t c a a g t   c c a a g a t t t   a a c a t c t c c a   540
a c c c a g c g c t   a c a t c g a c a g   c a a a g t t g t g   a a a a c a a g a g   c a g a a g g c g a   a t g g c t c t c c   600
5   t t c g a t g t a a   c t g a t g c t g t   t c a t g a a t g g   c t t c a c c a t a   a a g a c a g g a a   c c t g g g a t t t   660
a a a a t a a g c t   t a c a c t g t c c   c t g c t g c a c t   t t t g t a c c a t   c t a a t a a t t a   c a t c a t c c c a   720
a a t a a a a g t g   a a g a a c t a g a   a g c a a g a t t t   g c a g g t a t t g   a t g g c a c c t c   c a c a t a t a c c   780
a g t g g t g a t c   a g a a a a c t a t   a a a g t c c a c t   a g g a a a a a a a   a c a g t g g g a a   g a c c c c a c a t   840
c t c c t g c t a a   t g t t a t t g c c   c t c c t a c a g a   c t t g a g t c a c   a a c a g a c c a a   c c g g c g g a a g   900
10   a a g c g t g c t t   t g g a t g c g g c   c t a t t g c t t t   a g a a a t g t g c   a g g a t a a t t g   c t g c c t a c g t   960
c c a c t t t t a c a   t t g a t t t c a a   g a g g g a t c t a   g g g t g g a a a t   g g a t a c a c g a   a c c c a a a g g g   1020
t a c a a t g c c a   a c t t c t g t g c   t g g a g c a t g c   c c g t a t t t a t   g g a g t t c a g a   c a c t c a g c a c   1080
a g c a g g g t c c   t g a g c t t a t a   t a a t a c c a t a   a a t c c a g a a g   c a t c t g c t t c   t c c t t g c t g c   1140
g t g t c c c a a g   a t t t a g a a c c   t c t a a c c a t t   c t c t a c t a c a   t t g g c a a a a c   a c c c a a g a t t   1200
15   g a a c a g c t t t   c t a a t a t g a t   t g t a a a g t c t   t g c a a a t g c a   g c t a a   1245

<210> 48
<211> 1239
20   <212> DNA
      <213> Homo sapiens

<300>
<302> TGFbeta3
25   <310> XM007417

<400> 48
a t g a a g a t g c   a c t t g c a a a g   g g c t c t g g t g   g t c c t g g c c c   t g c t g a a c t t   t g c c a c g g t c   60
a g c c t c t c t c   t g t c c a c t t g   c a c c a c c t t g   g a c t t c g g c c   a c a t c a a g a a   g a a g a g g g t g   120
30   g a a g c c a t t a   g g g g a c a g a t   c t t g a g c a a g   c t c a g g c t c a   c c a g c c c c c c   t g a g c c a a c g   180
g t g a t g a c c c   a c g t c c c c t a   t c a g g t c c t g   g c c c t t t a c a   a c a g c a c c c g   g g a g c t g c t g   240
g a g g a g a t g c   a t g g g g a g a g   g g a g g a a g g c   t g c a c c c a g g   a a a a c a c c g a   g t c g g a a t a c   300
t a t g c c a a a g   a a a t c c a t a a   a t t c g a c a t g   a t c c a g g g g c   t g g c g g a g c a   c a a c g a a c t g   360
g c t g t c t g c c   c t a a a g g a a t   t a c c t c c a a g   g t t t t c c g c t   t c a a t g t g t c   c t c a g t g g a g   420
35   a a a a a t a g a a   c c a a c c t a t t   c c g a g c a g a a   t t c c g g g t c t   t g c g g g t g c c   c a a c c c c a g c   480
t c t a a g c g g a   a t g a g c a g a g   g a t c g a g c t c   t t c c a g a t c c   t t c g g c c a g a   t g a g c a c a t t   540
g c c a a a c a g c   g c t a t a t c g g   t g g c a a g a a t   c t g c c c a c a c   g g g g c a c t g c   c g a g t g g c t g   600
t c c t t t g a t g   t c a c t g a c a c   t g t g c g t g a g   t g g c t g t t g a   g a a g a g a g t c   c a a c t t a g g t   660
c t a g a a a t c a   g c a t t c a c t g   t c c a t g t c a c   a c c t t t c a g c   c c a a t g g a g a   t a t c c t g g a a   720
40   a a c a t t c a c g   a g g t g a t g g a   a a t c a a a t t c   a a a g g c g t g g   a c a a t g a g g a   t g a c c a t g g c   780
o g t g g a g a t c   t g g g g c g c c t   c a a g a a g c a g   a a g g a t c a c c   a c a a c c c t c a   t c t a a t c c t c   840
a t g a t g a t t c   c c c c a c a c g   g c t o g a c a a c   c c g g g c c a g g   g g g g t c a g a g   g a a g a a g c g g   900
g c t t t g g a c a   c c a a t t a c t g   c t t c c g c a a c   t t g g a g g a g a   a c t g c t g t g t   g c g c c c c c t c   960
t a c a t t g a c t   t c c g a c a g g a   t c t g g g c t g g   a a g t g g g t c c   a t g a a c c t a a   g g g c t a c t a t   1020
45   g c c a a c t t c t   g c t c a g g c c c   t t g c c c a t a c   c t c c g c a g t g   c a g a c a c a a c   c c a c a g c a c g   1080
g t g c t g g g a c   t g t a c a a c a c   t c t g a a c c c t   g a a g c a t c t g   c c t c g c c t t g   c t g c g t g c c c   1140
c a g g a c c t g g   a g c c c c t g a c   c a t c c t g t a c   t a t g t t g g g a   g g a c c c c c a a   a g t g g a g c a g   1200
c t c t c c a a c a   t g g t g g t g a a   g t c t t g t a a a   t g t a g c t g a   1239

50   <210> 49
      <211> 1704
      <212> DNA
      <213> Homo sapiens

55   <300>
      <302> TGFbetaR2
      <310> XM003094

60   <400> 49
a t g g g t c g g g   g g c t g c t c a g   g g g c c t g t g g   c c g c t g c a c a   t c g t c c t g t g   g a c g c g t a t c   60
g o c a g c a c g a   t c c c a c c g c a   o g t t c a g a a g   t c g g t t a a t a   a c g a c a t g a t   a g t c a c t g a c   120

```

5 aacaacggtg cagtcaagtt tccacaactg tgtaaat ttt gtgatgtgag attttccacc 180
 tgtgacaacc agaaatcctg catgagcaac tgcagcatca cctccatctg tgagaagcca 240
 caggaagtct gtgtggctgt atggagaaaag aatgacgaga acataacact agagacagt 300
 tgccatgacc ccaagctccc ctaccatgac tttattctgg aagatgctgc ttctccaaag 360
 10 tgcattatga aggaaaaaaa aaagcctggg gagactttct tcatgtgttc ctgtagctct 420
 gatgagtga atgacaacat catctttctca gaagaatata acaccagcaa tcctgacttg 480
 ttgctagtca tatttcaagt gacaggcatc agcctcctgc caccactggg agttgccata 540
 tctgtcatca tcatcttcta ctgctaccgc gttaaccggc agcagaagct gatttcaacc 600
 tgggaaaccg gcaagacgcg gaagctcatg gaggttcagcg agcactgtgc catcatcctg 660
 15 gaagatgacc gctctgacat cagctccacg tgtgccaaca acatcaacca caacacagag 720
 ctgctgcccc ttgagctgga caccctgggt gggaaaaggtc gctttgctga ggtctataag 780
 gccaaagctga agcagaacac ttcagagcag tttgagacag tggcagtcaa gatctttccc 840
 tatgaggagt atgcctcttg gaagacagag aaggacatct tctcagacat caatctgaag 900
 catgagaaca tactccagtt cctgacggct gaggagcggg agacggaggt ggggaaacaa 960
 20 tactggctga tcaccgcctt ccacgccaag ggcaacctac aggagtacct gacgcggcat 1020
 gtcattcagct gggaggacct gcgcaagctg ggcagctccc tggccgggg gattgtctac 1080
 ctccacagtg atcacactcc atgtgggagg cccaagatgc ccatcgtgca cagggacctc 1140
 aagagctcca atatcctcgt gaagaacgac ctaacctgct gcctgtgtga ctttgggctt 1200
 25 tccctgcgtc tggaccttac tctgtctgtg gatgacctgg ctaacagtgg gcaggtggga 1260
 actgcaagat acatggctcc agaagtccta gaatccagga tgaatttgga gaatgttgag 1320
 tcttcaagc agaccgatgt ctactccatg gctctggtgc tctgggaaat gacatctcgc 1380
 tgtaatgcag tgggagaagt aaaagattat gagctccat ttggttccaa ggtgcgggag 1440
 caccctctgt tcgaaagcat gaaggacaac gtgttgagag atcgagggcg accagaaatt 1500
 30 cccagcttct ggctcaacca ccagggcatc cagatggtgt gtgagacgtt gactgagtgc 1560
 tgggaccacg acccagaggc cgtctccaca gccagtggtg tggcagaacg cttcagttag 1620
 35 ctggagcatc tggacaggct ctggggagg agctgctcgg aggagaagat tcctgaagac 1680
 ggctccctaa acactaccaa atag 1704

30 <210> 50
 <211> 609
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> TGFbeta3
 <310> XM001924

40 <400> 50
 atgtctcatt acaccattat tgagaatatt tgtcctaaag atgaatctgt gaaattctac 60
 agtcccaaga gagtgcactt tccatcccc caagctgaca tggataagaa gcgattcagc 120
 tttgtcttca agcctgtctt caacaacctca ctgctcttcc tacagtgtga gctgacgctg 180
 tgtacgaaga tggagaagca cccccagaag ttgcctaaag gtgtgcctcc tgacgaagcc 240
 45 tgcacctcgc tggacgcctc gataatctgg gccatgatgc agaataagaa gacgttcact 300
 aagccccctt ctgtgatcca ccatgaagca gaatctaaag aaaaagggtcc aagcatgaag 360
 gaaccaaatt caatttctcc accaattttc catggtcttg acacctaac cgtgatgggc 420
 attgcgtttt cagcctttgt gatcggagca ctctgacgg gggccttctg gtacatctat 480
 tctcacacag gggagacagc aggaaggcag caagtcccca cctccccgcc agcctcggaa 540
 50 aacagcagtg ctgccacag catcggcagc acgcagagca cgccttgctc cagcagcagc 600
 acggcctag 609

55 <210> 51
 <211> 3633
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> EGFR
 <310> X00588

<400> 51

	atgcgaccct	ccggggacggc	cgggggcagcg	ctcctggcgc	tgctggctgc	gctctgcccg	60
	gcgagtcggg	ctctggagga	aaagaaagt	tgccaaggca	cgagtaacaa	gctcacgcag	120
	ttgggcactt	ttgaagatca	ttttctcagc	ctccagagga	tggtcaataa	ctgtgaggtg	180
	gtccttggga	atthggaaat	tacctatgtg	cagaggaatt	atgatctttc	cttcttaaag	240
5	accatccagg	aggtggctgg	ttatgtcctc	attgcctca	acacagtgga	gcgaattcct	300
	ttggaaaacc	tcgagatcat	cagaggaatc	atgtactacg	aaaattccta	tgcttagca	360
	gtcttatcta	actatgatgc	aaataaaacc	ggactgaagg	agctgcccat	gagaaattta	420
	caggaaatcc	tgcatggcgc	cgtgcgggtc	agcaacaacc	ctgccctgtg	caacgtggag	480
	agcatccagt	ggcgggacat	agtcagcagt	gactttctca	gcaacatgtc	gatggacttc	540
10	cagaaccacc	tgggcagctg	ccaaaagtgt	gatccaagct	gtcccaatgg	gagctgctgg	600
	gggtgcaggag	aggagaactg	ccagaaactg	acaaaaatca	tctgtgcca	gcagtgtctc	660
	gggcgctgcc	gtggcaagtc	ccccagtgac	tgctgccaca	accagtgtgc	tgaggctgc	720
	acaggccccc	gggagagcga	ctgcctggtc	tgccgcaaat	tccgagacga	agccacgtgc	780
	aaggacacct	gccccccact	catgctctac	aaccaccacca	cgtaccagat	ggatgtgaac	840
15	cccagaggca	aatacagctt	tgggtgccacc	tgctgaaga	agtgtccccg	taattatgtg	900
	gtgacagatc	acggctcgtg	cgtccgagcc	tgtggggccg	acagctatga	gatggaggaa	960
	gacggcgctcc	gcaagtgtaa	gaagtgcgaa	gggccttgcc	gcaaagtgtg	taacggaata	1020
	gggtattgggtg	aattttaaaga	ctcactctcc	ataaatgcta	cgaatattaa	acacttcaaa	1080
	aactgcacct	ccatcagtgg	cgatctccac	atcctgcccg	tggtcatttag	gggtgactcc	1140
20	ttcacacata	ctcctcctct	ggatccacag	gaactggata	ttctgaaaac	cgtaaaggaa	1200
	atcacagggt	ttttgtgtat	tcaggcttgg	cctgaaaaaca	ggacggacct	ccatgccttt	1260
	gagaacctag	aaatcatacg	cggcaggacc	aagcaacatg	gtcagttttc	tcttgagtc	1320
	gtcagcctga	acataacatc	cttgggatta	cgctccctca	aggagataag	tgatggagat	1380
	gtgataattt	caggaaacaa	aaatttgtgc	tatgcaaata	caataaactg	gaaaaaactg	1440
25	tttgggacct	ccggtcagaa	aacccaaatt	ataagcaaca	gagggtgaaa	cagctgcaag	1500
	gccacaggcc	aggtctgcca	tgcttgtgc	cccccgagg	gctgctgggg	ccgggagccc	1560
	agggactgcg	tctcttgccg	gaatgtcagc	cgaggcaggg	aatgcgtgga	caagtgcga	1620
	cttctggagg	gtgagccaag	ggagtgtgtg	gagaactctg	agtgcataca	gtgccacca	1680
	gagtgcctgc	ctcaggccat	gaacatcacc	tgacacaggac	ggggaccaga	caactgtatc	1740
30	cagtgtgccc	actacattga	cggccccccac	tgctcaaga	cctgcccggc	aggagtcattg	1800
	ggagaaaaca	acaccctggt	ctggaagtac	gcagacgccg	gccatgtgtg	ccacctgtgc	1860
	catccaaact	gcacctacgg	atgcactggg	ccaggtcttg	aaggctgtcc	aacgaatgtg	1920
	cctaagatcc	cgtccatcgc	cactgggatg	gtggggggccc	tctcttgc	gctgggtggg	1980
	gccctgggga	tcggcctctt	catgcgaagg	cgccacatcg	ttcggaagcg	cacgctgcgg	2040
35	aggctgctgc	aggagaggga	gcttgtggag	cctcttacac	ccagtggaga	agctcccaac	2100
	caagctctct	tgaggatctt	gaaggaaact	gaattcaaaa	agatcaaagt	gctgggctcc	2160
	gggtcggttcg	gcacggtgta	taagggaactc	tggtatccag	aagggtgagaa	agttaaaaat	2220
	cccgctgcta	tcaaggaaat	aagagaagca	acatctccga	aagccaacaa	ggaaatcctc	2280
	gatgaagcct	acgtgatggc	cagcgtggac	aacccccacg	tgtgccgctc	gctgggcatc	2340
40	tgctccacct	ccaccgtgca	actcatcagc	cagctcatgc	ccttcggctg	cctcctggac	2400
	tatgtccggg	aacacaaaga	caatattggc	tcccagatcc	tgctcaaactg	gtgtgtgacg	2460
	atcgcaaagg	gcatgaacta	cttgaggagc	cgtcgcttgg	tgacccgcga	cctggcagcc	2520
	aggaacgtac	tggtgaaaac	accgcagcat	gtcaagatca	cagatthttg	gctggccaaa	2580
	ctgctgggtg	cgggaagagaa	agaataccat	gcagaaggag	gcaaagtgcc	tatcaagtgg	2640
45	atggcattgg	aatcaatttt	acacagaatc	tatacccacc	agagtgatgt	ctggagctac	2700
	gggggtgaccg	tttgggagtt	gatgaccttt	ggatccaagc	catatgacgg	aatccctgcc	2760
	agcgagatct	cctccatcct	ggagaaagga	gaacgcctcc	ctcagccacc	catatgtacc	2820
	atcgatgtct	acatgatcat	ggtoaagtgc	tggtgatag	acgcagatag	tcgcccaga	2880
	ttccgtgagt	tgatcatcga	attctccaaa	atggcccag	acccccagcg	ctaccttgtc	2940
50	attcaggggg	atgaaagaat	gcatttgcga	agtcctacag	actccaaactt	ctaccgtgcc	3000
	ctgatggatg	aagaagacat	ggacgacgtg	gtggatgccg	acgagtacct	catcccacag	3060
	cagggtctct	tcagcagccc	ctccacgtca	cggactcccc	tctgagctc	tctgagtgc	3120
	accagcaaca	attccaccgt	ggcttgcatt	gatagaaatg	ggctgcaaag	ctgtcccatc	3180
	aaggaagaca	gcttcttgca	gcgatacagc	tcagacccca	caggcgccctt	gactgaggac	3240
55	agcatagacg	acaccttcct	cccagtgcct	gaatacataa	accagtccgt	tcccaaaagg	3300
	cccgtgggt	ctgtgcagaa	tctgtcttat	cacaatcagc	ctctgaaacc	cgcgcccagc	3360
	agagacccac	actaccagga	ccccacagc	actgcagtgg	gcaaccccca	gtatctcaac	3420
	actgtccagc	ccacctgtgt	caacagcaca	tctgcagacc	ctgcccactg	ggcccagaaa	3480
	ggcagccacc	aaattagcct	ggacaaccct	gactaccagc	aggacttctt	tcccaaggaa	3540
60	gccaaagccaa	atggcatctt	taagggtctc	acagctgaaa	atgcagaata	cctaagggtc	3600
	gcgccacaaa	gcagtgaatt	tattggagca	tga			3633

<210> 52
<211> 3768
<212> DNA
5 <213> Homo sapiens

<300>
<302> ERBB2
10 <310> NM004448

<400> 52
atggagctgg cggccttgtg ccgctggggg ctctctctcg ccctcttggc ccccgagacc 60
gcgagcacc aagtgtgcac cggcacagac atgaagctgc ggctccctgc cagtcccgag 120
acccacctgg acatgtctcg ccacctctac cagggctgcc aggtgggtgca gggaaacctg 180
15 gaactcacct acctgcccac caatgccagc ctgtccttcc tgcaggatat ccaggagggtg 240
cagggctacg tgctcatcgc tcacaacca gtgaggcagg tcccaactgca gaggctgcgg 300
attgtgcgag gcacccagct ctttgaggac aactatgccc tggcctgtgt agacaatgga 360
gaccgcgtga acaataccac ccctgtcaca ggggcctccc caggaggcct gcgggagctg 420
cagcttcgaa gcttcacaga gatcttgaag ggaggggtct tgatccagcg gaacccccag 480
20 ctctgtctacc aggacacgat tttgtggaag gacatcttcc acaagaacaa ccagctgggt 540
ctcacactga tagacaccaa ccgctctcgg gcctgccacc cctgttctcc gatgtgtaag 600
ggctcccgtc gctggggaga gagttctgag gattgtcaga gcctgacgcy cactgtctgt 660
gccggtggct gtgcccgtcg caaggggcca ctgcccactg actgctgcca tgagcagtgt 720
gctgcgggct gcacggggcc caagcactct gactgcctgg cctgcctcca cttcaaccac 780
25 agtggcatct gtgagctgca ctgcccagcc ctgggtcacct acaacacaga cacgtttgag 840
tccatgcccc atcccagggg ccggtatata ttccggcgcca gctgtgtgac tgcctgtccc 900
tacaactacc tttctacgga cgtgggatcc tgcacctcg tctgccccct gcacaaccaa 960
gaggtgacag cagaggatgg aacacagcgg tgtgagaagt gcagcaagcc ctgtgcccga 1020
gtgtgctatg gtctgggcat ggagcacttg cgagagggtga gggcagttac cagtgccaat 1080
30 atccaggagt ttgtctggctg caagaagatc tttgggagcc tggcatttct gccggagagc 1140
tttcatgggg aaccagctc caacactgcy ccgctccagc cagagcagct ccaagtgttt 1200
gagactctgg aacagatcac aggttaccta tatctctcag catggccgga cagcctgcct 1260
gacctcagcg tcttccagaa cctgcaagta atccggggac gaattctgca caatggcgcc 1320
tactcgctga ccctgcaagg gctgggcatc agctggctgg ggctgcgctc actgagggaa 1380
35 ctgggcagtg gactggccct catccaccat aacacccacc tctgtctcgt gcacacggtg 1440
ccctgggacc agctctttcg gaaccgcac caagctctgc tccacactgc caaccggcca 1500
gaggacgagt gtgtggcgga gggcctggcc tgcaccagc tgtgcgcccg agggcactgc 1560
tggggtccag ggcccaccca gtgtgtcaac tgcagccagt tcttccgggg ccaggagtgc 1620
gtgaggaat gccgagtact gcaggggctc ccaggggagt atgtgaatgc caggcactgt 1680
40 ttgccgtgcc accctgagtg tcagccccag aatggctcag tgacctgttt tggaccggag 1740
cctgaccagt gtgtggcctg tgcccactat aaggaccctc ccttctgctg ggcccgctgc 1800
cccagcgggt tgaaacctga cctctcctac atgcccactc ggaagtttcc agatgaggag 1860
ggcgcatgcc agccttgccc catcaactgc acccactcct gtgtggacct ggatgacaag 1920
ggctgccccg ccgagcagag agccagccct ctgacgtcca tcgtctctgc ggtggttggc 1980
45 attctgctgg tcgtggtctt gggggtggtc tttgggatcc tcatcaagcg acggcagcag 2040
aagatccgga agtacacgat gcggagactg ctgcaggaaa cggagctggt ggagccgctg 2100
acacctagcg gagcgatgcc caaccaggcg cagatgcgga tccgaaaga gacggagctg 2160
aggaagggtga aggtgcttgg atctggcgtc tttggcacag tctacaaggg catctggatc 2220
cctgatgggg agaattgtga aattccagtg gccatcaaag tgttgaggga aaacacatcc 2280
50 cccaaagcca acaaaagaaat cttagacgaa gcatacgtga tggctgggtgt gggctcccca 2340
tatgtctccc gcttcttggg catctgctcg acatccacgg tgcagctggt gacacagctt 2400
atgacctatg gctgctctct agaccatgtc cgggaaaacc gcggacgctc gggctccag 2460
gacctgtga actggtgtat gcagattgcc aaggggatga gctacctgga ggatgtgcgg 2520
ctcgtacaca gggacttggc cgctcggaac gtgctggtca agagtccaa ccatgtcaaa 2580
55 attacagact tgggctggc tcggctgctg gacattgacg agacagagta ccatgcagat 2640
gggggcaagg tgcccatcaa gtggatggcg ctggagtcca ttctccgccc gcggttccac 2700
caccagagtg atgtgtggag ttatggtgtg actgtgtggg agctgatgac ttttggggcc 2760
aaaccttacg atgggatccc agcccgggag atccctgacc tgctggaaaa gggggagcgg 2820
ctgcccagc ccccatctg caccattgat gtctacatga tcatgggtcaa atgttggatg 2880
60 attgactctg aatgtcggcc aagattccgg gagttggtgt ctgaattctc ccgcatggcc 2940
agggaccccc agcgttttgt ggtcatccag aatgaggact tgggcccagc cagtcccttg 3000
gacagcacct tctaccgctc actgctggag gacgatgaca tgggggacct ggtggatgct 3060

5 gaggagtatc tgggtaccca gcagggcttc ttctgtccag accctgcccc gggcgctggg 3120
 ggcattggtcc accacaggca ccgcagctca tctaccagga gtggcggtgg ggacctgaca 3180
 ctagggctgg agccctctga agaggaggcc cccaggtctc cactggcacc ctccgaaggg 3240
 gctggctccg atgtatttga tgggtgacctg ggaatggggg cagccaaggg gctgcaaagc 3300
 ctcccacac atgaccccag ccctctacag cggtagagtg aggaccccac agtaccctg 3360
 ccctctgaga ctgctggcta cgttgcctcc ctgacctgca gccccagcc tgaatatgtg 3420
 aaccagccag atgttcggcc ccagccccct tcgccccgag agggccctct gcctgctgcc 3480
 cgacctgctg gtgccactct ggaaagggcc aagactctct cccagggaa gaatgggggc 3540
 gtcaaagacg tttttgcctt tgggggtgcc gtggagaacc ccgagtactt gacaccccag 3600
 10 ggaggagctg cccctcagcc ccacctcct cctgccttca gccagcctt cgacaacctc 3660
 tattactggg accaggaccc accagagcgg ggggctccac ccagcacctt caaagggaca 3720
 cctacggcag agaaccaga gtacctgggt ctggacgtgc cagtgtga 3768

15 <210> 53
 <211> 1986
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> ERBB3
 <310> XM006723

25 <400> 53
 atgcacaact tcagtgtttt ttccaatttg acaaccattg gaggcagaag cctctacaac 60
 cggggcttct cattgttgat catgaagaac ttgaatgtca catctctggg ctccgatcc 120
 ctgaaggaaa ttagtgctgg gcgtatctat ataagtgcc ataggcagct ctgctaccac 180
 cactctttga actggacca ggtgcttcgg gggcctacgg aagagcgact agacatcaag 240
 cataatcggc cgcgcagaga ctgcgtggca gaggggcaaag tgtgtgacct actgtgctcc 300
 30 tctgggggat gctggggccc aggccttggg cagtgtctgt cctgtcgaaa ttatagccga 360
 ggaggtgtct gtgtgaccca ctgcaacttt ctgaatgggg agcctcgaga atttgcccac 420
 gaggccgaat gcttctcctg ccacccggaa tgccaaccca tggagggcac tgccacatgc 480
 aatggctcgg gctctgatac ttgtgtctca tgtgccatt ttcgagatgg gccccactgt 540
 gtgagcagct gccccatgg agtcttaggt gccaaaggcc caatctacaa gtacccagat 600
 35 gttcagaatg aatgtcggcc ctgccatgag aactgcaccc aggggtgtaa aggaccagag 660
 cttcaagact gtttaggaca aacactgggt ctgatcggca aaaccatct gacaatggc 720
 ttgacagtga tagcaggatt ttcagtgtgc ttcatgatgc tgggcggcac ttttctctac 780
 tggcgtgggc gccggattca gaataaaaagg gctatgaggg gatacttggg acggggtgag 840
 agcatagagc ctctggaccc cagtgaaga gctaacaaag tcttggccag aatcttcaaa 900
 40 gagacagagc taaggaagct taaagtgtt ggctcgggtg tctttggaac tgtgcacaaa 960
 ggagtgtgga tocctgaggg tgaatcaatc aagattccag tctgcattaa agtcattgag 1020
 gacaagagtg gacggcagag ttttcaagct gtgacagatc atatgctggc cattggcagc 1080
 ctggaccatg cccacattgt aaggctgtct ggactatgcc cagggtcatc tctgcagctt 1140
 gtcactcaat atttgcctct gggttctctg ctggatcatg tgagacaaca ccggggggca 1200
 45 ctggggccac agctgctgct caactgggga gtacaaattg gctgcccga acgtgctact caagtcaccc 1320
 gaggaacatg gtatggtgca tagaaacctg gctgacctgc tgcctcctga tgataagcag 1380
 agtcaggttc aggtggcaga ttttgggtgt gctgacctgc tgcctcctga tgataagcag 1380
 ctgctataca gtgaggccaa gactccaatt aagtggatgg cccttgagag tatccacttt 1440
 gggaaataca cacaccagag tgatgtctgg agctatgggt tgacagtttg ggagttgatg 1500
 50 accttcgggg cagagcccta tgcagggcta cgattggctg aagtaccaga cctgctagag 1560
 aagggggagc ggttggcaca gcccagatc tgcacaattg atgtctacat ggtgatggtc 1620
 aagtgttggg agtatttga gaacattcgc ccaaccttta aagaactagc caatgagttc 1680
 accagatagg ccagagaccc accacggtat ctggctcataa agagagagag tgggcctgga 1740
 atagcccctg ggccagagcc ccattggtctg acaaacaaga agctagagga agtagagctg 1800
 55 gagccagaac tagacctaga cctagacttg gaagcagagg aggacaacct ggcaaccacc 1860
 aactgggct ccgccctcag cctaccagtt ggaacactta atcgccacg tgggagccag 1920
 agccttttaa gtccatcatc tggatacatg cccatgaacc aggtaatct tgggggtctt 1980
 ccttag 1986

60 <210> 54
 <211> 1437

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
5 <302> ERBB4
<310> XM002260

<400> 54

10	atgatgtacc	tggaagaaag	acgactcggt	catcgggatt	tggcagcccg	taatgtotta	60
	gtgaaatctc	caaaccatgt	gaaaatcaca	gattttgggc	tagccagact	cttggaagga	120
	gatgaaaaag	agtacaatgc	tgatggagga	aagatgccaa	ttaaatggat	ggctctggag	180
	tgtatacatt	acaggaaatt	cacccatcag	agtgcggtt	ggagctatgg	agttactata	240
	tgggaactga	tgaccttttg	aggaaaaccc	tatgatggaa	ttccaacgcg	agaaatccct	300
	gattttattag	agaaaggaga	acgtttgcct	cagcctccca	tctgcactat	tgacgtttac	360
15	atgggtcatgg	tcaaattgtt	gatgattgat	gctgacagta	gacctaaatt	taaggaactg	420
	gctgctgagt	tttcaaggat	ggctcgagac	cctcaaagat	acctagtatt	tcaggggat	480
	gatcgatga	agcttcccag	tccaaatgac	agcaagttct	ttcagaatct	cttggatgaa	540
	gaggattttgg	aagatatgat	ggatgctgag	gagtacttgg	tccctcaggc	tttcaacatc	600
	ccacctccca	tctatacttc	cagagcaaga	attgactcga	ataggagtga	aattggacac	660
20	agccctcctc	ctgcctacac	ccccatgtca	ggaaaccagt	ttgtataccg	agatggaggt	720
	tttgctgctg	aacaaggagt	gtctgtgccc	tacagagccc	caactagcac	aattccagaa	780
	gctcctgtgg	cacaggggtgc	tactgtctgag	atTTTTgatg	actcctgctg	taatggcacc	840
	ctacgcaagc	cagtggcacc	ccatgtccaa	gaggacagta	gcaccagag	gtacagtgtc	900
	gacccccacc	tgTTTTgccc	agaacggagc	ccacgaggag	agctggatga	ggaagggttac	960
25	atgactccta	tgcgagacaa	acccaaacaa	gaatacctga	atccagtggg	ggagaaccct	1020
	tttgTTTTctc	ggagaaaaaa	tggagacctt	caagcattgg	ataatccga	atatcacaat	1080
	gcatccaatg	gtccacccaa	ggccgaggat	gagtatgtga	atgagccact	gtacctcaac	1140
	acctttgcca	acaccttggg	aaaagctgag	tacctgaaga	acaacatact	gtcaatgcca	1200
	gagaaggcca	agaaagcggt	tgacaaccct	gactactgga	accacagcct	gccacctcgg	1260
30	agcacccctc	agcacccaga	ctacctgcag	gagtacagca	caaaatattt	ttataaacag	1320
	aatggggcga	tccggcctat	tgtggcagag	aatcctgaat	acctctctga	gttctccctg	1380
	aagccaggca	ctgtgctgcc	gcctccacct	tacagacacc	ggaatactgt	ggtgttaa	1437

35 <210> 55
<211> 627
<212> DNA
<213> Homo sapiens

40 <300>
<302> FGF10
<310> NM004465

<400> 55

45	atgtggaaat	ggatactgac	acattgtgcc	tcagcctttc	cccacctgcc	cggtgctgc	60
	tgctgctgct	ttttgttgct	gttcttggtg	tcttccgtcc	ctgtcacctg	ccaagccctt	120
	ggtcaggaca	tggtgtcacc	agaggccacc	aactcttctt	cctcctcctt	ctcctctcct	180
	tccagcgcg	gaaggcatgt	gcggagctac	aatcaccttc	aaggagatgt	ccgtggaga	240
	aagctattct	ctttcaccaa	gtactttctc	aagattgaga	agaacgggaa	ggtcagcggg	300
50	accaagaagg	agaactgccc	gtacagcatc	ctggagataa	catcagtata	aatcggagtt	360
	gttgccgtca	aagccattaa	cagcaactat	tacttagcca	tgaacaagaa	ggggaaactc	420
	tatggctcaa	aagaatttaa	caatgactgt	aagctgaagg	agaggataga	ggaaaatgga	480
	tacaatacct	atgcatcatt	taactggcag	cataatggga	ggcaaatgta	tgtggcattg	540
	aatggaaaag	gagctccaag	gagaggacag	aaaacacgaa	ggaaaaacac	ctctgctcac	600
55	tttcttccaa	tggtggtaca	ctcatag				627

60 <210> 56
<211> 679
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF11
 <310> XM008660

5 <400> 56
 aatggcgggcg ctggccagta gcctgatccg gcagaagcgg gaggtccgcg agcccggggg 60
 cagccgggccc gtgtcggcgc agcggcgcggt gtgtccccgc ggcaccaagt ccctttgcca 120
 gaagcagctc ctcatcctgc tgtccaagggt gcgactgtgc gggggggcggc ccgcgcggcc 180
 ggaccgcgggc cgggagcctc agctcaaagg catcgtcacc aaactgttct gccgccaggg 240
 10 tttctacctc caggcgaatc ccgacggaag catccagggc accccagagg ataccagctc 300
 cttcaccacac ttcaacctga tccctgtggg cctccgtgtg gtcaccatcc agagcgccaa 360
 gctgggtcac tacatggcca tgaatgctga gggactgctc tacagttcgc cgcatttcac 420
 agctgagtgt cgctttaagg agtgtgtctt tgagaattac tacgtcctgt acgcctctgc 480
 tctctaccgc cagcgtcgtt ctggccgggc ctggtacctc ggcctggaca aggagggcca 540
 15 ggtcatgaag ggaaaccgag ttaagaagac caaggcagct gcccactttc tgcccaagct 600
 cctggagggtg gccatgtacc aggagccttc tctccacagt gtccccgagg cctccccctc 660
 cagtccccct gccccctga 679

20 <210> 57
 <211> 732
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25 <300>
 <302> FGF12
 <310> NM021032

<400> 57
 30 atgggtgcgg cgatagccag ctcccttgatc cggcagaagc ggcaggcgag ggagtccaac 60
 agcgaccgag tgtcggcctc caagcgccgc tccagcccca gcaaagacgg gcgctccctg 120
 tgcgagaggc acgtcctcgg ggtgttcagc aaagtgcgct tctgcagcgg ccgcaaggag 180
 ccggtgaggc ggagaccaga accccagctc aaagggattg tgacaagggt attcagccag 240
 cagggatact tcctgcagat gcaccacagat ggtaccattg atgggaccaa ggacgaaaac 300
 35 agcgactaca ctctcttcaa tctaattccc gtgggcctgc gtgtagtggc catccaagga 360
 gtgaaggcta gcctctatgt ggccatgaat ggtgaaggct atctctacag ttcagatgtt 420
 ttcactccag aatgc aaatt caagggaatct gtgtttgaaa actactatgt gatctattct 480
 tccacactgt accgccagca agaatacaggc cgagcttgggt ttctgggact caataaagaa 540
 ggtcaaatata tgaaggggaa cagagtgaag aaaaccaagc cctcatcaca ttttgtaccg 600
 40 aaacctattg aagtgtgtat gtacagagaa ccatcgctac atgaaattgg agaaaaacaa 660
 gggcggttcaa ggaaaagttc tggaaacacca accatgaatg gaggcaaagt tgtgaatcaa 720
 gattcaacat ag 732

45 <210> 58
 <211> 738
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

50 <300>
 <302> FGF13
 <310> XM010269

<400> 58
 55 atggcgggcg ctatcgccag ctcgctcatc cgtcagaaga ggcaagcccg cgagcgcgag 60
 aaatccaacg cctgcaagtg tgtcagcagc cccagcaaag gcaagaccag ctgcgacaaa 120
 aacaagttaa atgtcttttc ccgggtcaaa ctcttcggct ccaagaagag gcgcagaaga 180
 agaccagagc ctcagcttaa ggggtatagtt accaagctat acagccgaca aggctaccac 240
 ttgcagctgc aggcggatgg aaccattgat ggcaccaaag atgaggacag cacttacact 300
 60 ctgtttaacc tcatccctgt gggctctgca gtgggtggcta tccaaggagt tcaaaccaag 360
 ctgtacttgg caatgaacag tgagggatac ttgtacacct cggaactttt cacacctgag 420
 tgcaaatcca aagaatcagt gtttgaaaaa tattatgtga catattcatc aatgatatac 480

5 cgtcagcagc agtcaggccg aggggtggtat ctgggtctga acaaagaagg agagatcatg 540
 aaaggcaacc atgtgaagaa gaacaagcct gcagctcatt ttctgcctaa accactgaaa 600
 gtggccatgt acaaggagcc atcactgcac gatctcacgg agttctcccg atctggaagc 660
 gggaccccaa ccaagagcag aagtgtctct ggcgtgctga acggaggcaa atccatgagc 720
 cacaatgaat caacgtag 738

<210> 59
 <211> 624
 10 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF16
 15 <310> NM003868

<400> 59
 atggcagagg tggggggcgt cttcgcctcc ttggactggg atctacacgg cttctcctcg 60
 tctctgggga acgtgccctt agctgactcc ccagggtttcc tgaacgagcg cctggggccaa 120
 20 atcgagggga agctgcagcg tggctcacc acagacttcc cccacctgaa ggggatcctg 180
 cggcgccgcc agctctactg ccgcaccggc ttccacctgg agatcttccc caacggcacg 240
 gtgcacggga ccgcccacga ccacagccgc ttcggaatcc tggagtattat cagcctggct 300
 gtggggctga tcagcatccg gggagtggac tctggcctgt acctaggaat gaatgagcga 360
 ggagaactct atgggtcgaa gaaactcaca cgtgaatgtg ttttccggga acagtttgaa 420
 25 gaaaactggt acaacaccta tgcctcaacc ttgtacaaac attcggactc agagagacag 480
 tattacgtgg ccctgaacaa agatggctca cccgggagg gatacaggac taaacgacac 540
 cagaaattca ctcacttttt acccaggcct gtagatcctt ctaagttgcc ctccatgtcc 600
 agagacctct ttcactatag gtaa 624

30 <210> 60
 <211> 651
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> FGF17
 <310> XM005316

40 <400> 60
 atgggagccg cccgcctgct gcccaacctc actctgtgct tacagctgct gattctctgc 60
 tgtcaaaactc agggggagaa tcaccctgtc cctaatttta accagtacgt gagggaccag 120
 ggcgccatga ccgaccagct gagcaggcgg cagatccgcg agtaccact ctacagcagg 180
 45 accagtggca agcacgtgca ggtcacccgg cgtcgcatct ccgccaccgc cgaggacggc 240
 aacaagtttg ccaagctcat agtggagacg gacacgtttg gcagccgggt tcgcatcaaa 300
 ggggctgaga gtgagaagta catctgtatg aacaagaggg gcaagctcat cgggaagccc 360
 agcgggaaga gcaaagactg cgtgttcacg gagatcgtgc tggagaacaa ctatacggcc 420
 ttccagaacg ccgggcacga gggctggttc atggccttca cgcggcaggg gcgggcccgcc 480
 caggcttccc gcagccgcca gaaccagcgc gaggccact tcatcaagcg cctctaccaa 540
 50 ggccagctgc ccttccccaa ccacgccgag aagcagaagc agttcgagtt tgtgggctcc 600
 gccccacccc gccggaccaaa gcgcacacgg cggcccccagc ccctcacgta g 651

55 <210> 61
 <211> 624
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> FGF18
 <310> AF075292

<400> 61
 atgtattcag cgcctccgc ctgcacttgc ctgtgtttac acttctctgct gctgtgcttc 60
 caggtacagg tgctggttgc cgaggagaac gtggacttcc gcatccacgt ggagaaccag 120
 5 acgcgggctc gggacgatgt gagccgtaag cagctgcggc tgtaccagct ctacagccgg 180
 accagtggga aacacatcca ggtcctgggc cgcaggatca gtgcccgcg cgaggatggg 240
 gacaagtatg cccagctcct agtggagaca gacacctcg gtagtcaagt cggatcaag 300
 ggcaaggaga cggaattcta cctgtgcatg aaccgcaaag gcaagctcgt ggggaagccc 360
 gatggcacca gcaaggagtg tgtgttcatc gagaaggttc tggagaacaa ctacacggcc 420
 ctgatgtcgg ctaagtactc cggtgggtac gtgggcttca ccaagaaggg gcggccgcg 480
 10 aagggcccca agaccggga gaaccagcag gacgtgcatt tcatgaagcg ctaccccaag 540
 gggcagccgg agcttcagaa gcccttcaag tacacgacgg tgaccaagag gtcccgtcgg 600
 atccggccca cacacctgc ctag 624

15 <210> 62
 <211> 651
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> FGF19
 <310> AF110400

25 <400> 62
 atgceggagcg ggtgtgtggt ggtccacgta tggatcctgg ccggcctctg gctggccgtg 60
 gccggggcgcc ccctcgctt ctcggaacgg gggccccacg tgcactacgg ctggggcgac 120
 cccatccgcc tgcggcacct gtacacctcc ggccccacg ggctctccag ctgcttctctg 180
 cgcattccgtg ccgacggcgt cgtggactgc gcgcggggcc agagcgcgca cagtttgctg 240
 gagatcaagg cagtgcctct gcggaccgtg gccatcaagg gcgtgcacag cgtgcggtac 300
 30 ctctgcatgg gcgccgacgg caagatgcag gggctgcttc agtactcgga ggaagactgt 360
 gctttcgagg aggagatccg ccagatggc tacaatgtgt accgatccga gaagcaccg 420
 ctcccggtct ccctgagcag tgccaaacag cggcagctgt acaagaacag aggctttctt 480
 ccaactctctc atttctgccc catgctgccc atgggtcccag aggagcctga ggacctcagg 540
 ggccacttgg aatctgacat gttctcttcg cccctggaga ccgacagcat ggacctattt 600
 35 gggcttgtca ccggactgga ggccgtgagg agtcccagct ttgagaagta a 651

40 <210> 63
 <211> 468
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45 <400> 63
 atggctgaag gggaaatcac caccttcaca gccctgaccg agaagtttaa tctgcctcca 60
 gggaattaca agaagcccaa actcctctac thtagcaacg ggggccactt cctgaggatc 120
 cttccggatg gcacagtgga tgggacaagg gacaggagcg accagcacat tcagctgcag 180
 ctacgtgcgg aaagcgtggg ggaggtgtat ataaagagta ccgagactgg ccagtacttg 240
 gccatggaca ccgacgggct tttatacggc tcacagacac caaatgagga atgtttgttc 300
 ctggaaaggc tggaggagaa ccattacaac acctatatat ccaagaagca tgcagagaag 360
 50 aattggtttg ttggcctcaa gaagaatggg agctgcaaac gcggtcctcg gactcactat 420
 ggccagaaag caatcttgtt tctccccctg ccagtccttt ctgattaa 468

55 <210> 64
 <211> 636
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> FGF20
 <310> NM019851

<400> 64
 atgggtccct tagccgaagt cgggggcttt ctgggcggcc tggagggtt gggccagcag 60
 gtgggttcgc atttcctgtt gcctcctgcc ggggagcggc cgccgctgct gggcgagcgc 120
 5 aggagcgcgg cggagcggag cgcccgcggc gggccggggg ctgcgcagct ggcgcacctg 180
 caccggcatcc tgcgcgcgcg gcagctctat tgccgcaccg gcttccacct gcagatcctg 240
 cccgacggca gcgtgcaggg caccgggcag gaccacagcc tcttcggtat cttggaattc 300
 atcagtgtgg cagtgggact ggtcagtatt agagggtgtg acagtggctc ctatccttga 360
 atgaatgaca aaggagaact ctatggatca gagaaactta cttccgaatg catcttttag 420
 gagcagtttg aagagaactg gtataacacc tattcatcta acatatataa acatggagac 480
 10 actggccgca ggtattttgt ggcacttaac aaagacggaa ctccaagaga tggcgccagg 540
 tccaagaggc atcagaaatt tacacatttc ttacctagac cagtggatcc agaaagagt 600
 ccagaattgt acaaggacct actgatgtac acttga 636

15 <210> 65
 <211> 630
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> FGF21
 <310> XM009100

25 <400> 65
 atggactcgg acgagaccgg gttcgagcac tcaggactgt gggtttctgt gctggctgggt 60
 cttctgctgg gagcctgcc ggcacacccc atccctgact ccagtcctct cctgcaattc 120
 gggggccaaag tccggcagcg gtacctctac acagatgatg ccagcagac agaagcccac 180
 ctggagatca gggaggatgg gacgggtggg ggcgctgctg accagagccc cgaaagtctc 240
 ctgcagctga aagccttgaa gccgggagtt attcaaactc tgggagtcaa gacatccagg 300
 30 ttctgtgtgc agcggccaga tggggccctg tatggatcgc tccactttga ccctgaggcc 360
 tgcagcttcc gggagctgct tcttgaggac ggatacaatg tttaccagtc cgaagcccac 420
 ggctcccgcc tgcacctgcc agggacaacg tccccacac gggaccctgc accccgagga 480
 acagctcgct tccctgccact accaggcctg cccccgcac tcccgagcc acccggaatc 540
 ctggcccccc agccccccga tgtgggctcc tcggaccctc tgagcatggg gggaccttcc 600
 35 cagggccgaa gccccagcta cgcttctga 630

40 <210> 66
 <211> 513
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45 <300>
 <302> FGF22
 <310> XM009271

50 <400> 66
 atgcgcgcgc gcctgtgggt gggcctggcc tggctgctgc tggcgcgggc gccggacgcc 60
 gcgggaaccc cgagcgcgtc gcggggaccg cgcagctacc cgacactgga gggcgacgtg 120
 cgctggcggc gcctcttctc ctccactcac ttcttctgct gcgtggatcc cggcgccgcg 180
 gtgcagggca cccgctggcg ccacggccag gacagcatcc tggagatccg ctctgtacac 240
 ttggggcgtc tggctcatcaa agcagtgtcc tcaggcttct acgtggccat gaaccgcccg 300
 ggccgcctct acgggtcgcg actctacacc gtggactgca ggttccggga gcgcacgaa 360
 gagaacggcc acaacaccta cgctcacag cgctggcgcc gccgcggcca gcccatgttc 420
 55 ctggcgctgg acaggagggg ggggcccccg ccaggcgccc ggacgcggcg gtaccacctg 480
 tccgcccact tcctgcccgt cctgggtctcc tga 513

60 <210> 67
 <211> 621
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF4
 <310> NM002007

5

<400> 67
 atgtcggggc cggggacggc cgcggtagcg ctgctcccgg cggtcctgct ggcccttgctg 60
 gcgccctggg cggggccgagg gggcgccgcc gcacccactg caccacaacg cacgctggag 120
 gccgagctgg agcgccgctg ggagagcctg gtggcgctct cgttggcgcg cctgccgggtg 180
 10 gcagcgcagc ccaaggaggc ggccgtccag agcggcgccg gcgactacct gctgggcatc 240
 aagcgggtgc ggcggtctta ctgcaacgtg ggcacatcggt tccacctcca ggcgctcccc 300
 gacggccgca tggcgggcgc gcacgcggac acccgcgaca gcctgctgga gctctcgccc 360
 gtggagcggg gcgtggtgag catcttcggc gtggccagcc ggttcttcgt ggccatgagc 420
 agcaagggca agctctatgg ctgcctcttc ttcaccgatg agtgcacgtt caaggagatt 480
 15 ctccctcccc acaactacaa cgctacgag tctacaagt acccgggcat gttcatcgcc 540
 ctgagcaaga atgggaagac caagaagggg aaccgagtgt cgcccacat gaaggtcacc 600
 cacttccctcc ccaggctgtg a 621

20

<210> 68
 <211> 597
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25

<300>
 <302> FGF6
 <310> NM020996

<400> 68
 30 atgtcccggg gagcaggacg tctgcagggc acgctgtggg ctctcgtctt cctagggcatc 60
 ctagtgggca tgggtggtgcc ctgcctgca ggcacccgtg ccaacaacac gctgctggac 120
 tcgaggggct ggggcaccct gctgtccagg tctcgcgcgg ggctagctgg agagattgcc 180
 ggggtgaact gggaaagtgg ctatttgggtg gggatcaagc ggcagcggag gctctactgc 240
 aacgtgggca tgggctttca cctccagggtg ctccccgacg gccggatcag cgggacccac 300
 35 gaggagaacc cctacagcct gctggaattt tccactgtgg agcgaggcgt ggtgagtctc 360
 tttggagtga gaagtgcctt ctctgttgcc atgaacagta aaggaagatt gtacgcaacg 420
 cccagcttcc aagaagaatg caagttcaga gaaaccctcc tgccaacaa ttacaatgcc 480
 tacgagtcag acttgtagca agggacctac attgccttga gcaaatacgg acgggttaaag 540
 40 cggggcagca aggtgtcccc gatcatgact gtcactcatt tccttcccag gatctaa 597

40

<210> 69
 <211> 150
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45

<300>
 <302> FGF7
 <310> XM007559

50

<400> 69
 atgtcttggc aatgcacttc atacacaatg actaatctat actgtgatga tttgactcaa 60
 aaggagaaaa gaaattatgt agttttcaat tctgattcct attcaccttt tgtttatgaa 120
 tggaaagctt tgtgcaaaat atacatataa 150

55

<210> 70
 <211> 628
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60

<300>

<302> FGF9
<310> XM007105

<400> 70

5	gatggctccc	ttaggtgaag	ttgggaacta	tttcggtgtg	caggatgcgg	taccgttttg	60
	gaatgtgccc	gtgttgccgg	tggacagccc	ggttttgtta	agtgaccacc	tgggtcagtc	120
	cgaagcaggg	gggctcccca	ggggacccgc	agtcacggac	ttggatcatt	taaaggggat	180
	tctcagggcg	aggcagctat	actgcaggac	tggatttcac	ttagaaatct	tccccaatgg	240
	tactatccag	ggaaccagga	aagaccacag	ccgatttggc	attctggaat	ttatcagtat	300
10	agcagtgggc	ctggtcagca	ttcgaggcgt	ggacagtggg	ctctacctcg	ggatgaatga	360
	gaagggggag	ctgtatggat	cagaaaaact	aacccaagag	tgtgtattca	gagaacagtt	420
	cgaagaaaac	tgggtataata	cgtactcatc	aaacctatat	aagcacgtgg	acactggaag	480
	gcgatactat	gttgcattaa	ataaagatgg	gaccccgaga	gaagggacta	ggactaaacg	540
	gcaccagaaa	ttcacacatt	ttttacctag	accagtggac	cccgacaaa	tacctgaact	600
15	gtataaggat	attctaagcc	aaagttga				628

<210> 71

<211> 2469

20 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> FGFR1

25 <310> NM000604

<400> 71

	atgtggagct	ggaagtgcct	cctctttctgg	gctgtgctgg	tcacagccac	actctgcacc	60
	gctaggccgt	ccccgacctt	gcctgaacaa	gcccagccct	ggggagcccc	tgtggaagtg	120
30	gagtccttcc	tgggtccaccc	cggtgacctg	ctgcagcttc	gctgtcgggt	gcgggacgat	180
	gtgcagagca	tcaactggct	gcgggacggg	gtgcagctgg	cggaaagcaa	ccgcaccgcg	240
	atcacagggg	aggaggtgga	ggtagctggg	tccgtgcccg	cagactccgg	cctctatgct	300
	tgcgtaacca	gcagcccctc	gggcagtgac	accacctact	tctccgtcaa	tgtttcagat	360
	gctctcccct	cctcggagga	tgatgatgat	gatgatgact	cctcttcaga	ggagaaaaga	420
35	acagataaca	ccaaacacaa	ccgtatgccc	gtagctccat	attggacatc	cccagaaaag	480
	atggaaaaga	aattgcatgc	agtgcgggct	gccaagacag	tgaagttcaa	atgcccttcc	540
	agtgggaccc	caaaccacc	actgcgctgg	ttgaaaaatg	gcaaagaatt	caaacctgac	600
	cacagaattg	gaggctacaa	ggtcogttat	gccacctgga	gcatcataat	ggactctgtg	660
	gtgccctctg	acaagggcaa	ctacacctgc	attgtggaga	atgagtaagg	cagcatcaac	720
40	cacacataacc	agctggatgt	cgtggagcgg	tcccctcacc	ggcccatcct	gcaagcaggg	780
	ttgcccgcga	acaaaacagt	ggccctgggt	agcaacgtgg	agttcatgtg	taaggtgtac	840
	agtgcaccgc	agccgcacat	ccagtggcta	aagcacatcg	aggtgaatgg	gagcaagatt	900
	ggcccagaca	acctgcctta	tgtccagatc	ttgaagactg	ctggagttaa	taccaccgac	960
	aaagagatgg	aggtgcttca	cttaagaaat	gtctcctttg	aggacgcagg	ggagtatacg	1020
45	tgccttggcg	gtaactctat	cggactctcc	catcactctg	catggttgac	cgttctggaa	1080
	gcccctggaag	agaggccggc	agtgatgacc	tgcgccctgt	acctggagat	catcatctat	1140
	tgccaggggg	ccttctcat	ctcctgcatg	gtggggtcgg	tcatcgtcta	caagatgaag	1200
	agtggtagca	agaagagtga	cttccacagc	cagatggctg	tgcacaagct	ggccaagagc	1260
	atccctctgc	gcagacaggt	aacagtgtct	gctgactcca	gtgcatccat	gaactctggg	1320
50	gttcttcttg	ttcggccatc	acggctctcc	tccagtggga	ctcccatgct	agcaggggtc	1380
	tctgagtagt	agcttcccga	agaccctcgc	tgggagctgc	ctcgggacag	actgggtctta	1440
	ggcaaacccc	tgggagaggg	ctgctttggg	caggtgggtg	tggcagaggg	tatcgggctg	1500
	gacaaggaca	aaccacaacc	tgtgacacaa	gtggctgtga	agatgttgaa	gtcggacgca	1560
	acagagaaag	acttgtcaga	cctgatctca	gaaatggaga	tgatgaagat	gatcgggaag	1620
55	cataagaata	tcatcaacct	gctggggggc	tgcacgcagg	atggtoctct	gtatgtcatc	1680
	gtggagtagt	cctccaaggg	caacctgcgg	gagtagctgc	aggcccggag	gccccacggg	1740
	ctggaatact	gctacaaccc	cagccacaac	ccagagagag	agctctctcc	caaggacctg	1800
	gtgtcctgcg	cctaccaggt	ggcccagagg	atggagtagc	tggcctccaa	gaagtgcata	1860
	caccgagacc	tggcagccag	gaatgtcctg	gtgacagagg	acaatgtgat	gaagatagca	1920
60	gactttggcc	tgcacgggga	cattcaccac	atcgactact	ataaaaagac	aaccaacggc	1980
	cgactgcctg	tgaagtggat	ggcaccgcag	gcattatttg	accggatcta	caccaccag	2040
	agtgatgtgt	ggtctttcgg	ggtgctcctg	tgggagatct	tcactctggg	cggctcccca	2100

	tacccccggtg	tgccctgtgga	ggaactttt	aagctgctga	aggagggtca	cgcgatggac	2160
	aagcccagta	actgcaccaa	cgagctgtac	atgatgatgc	gggactgctg	gcatgcagtg	2220
	ccctcacaga	gaccacacct	caagcagctg	gtggaagacc	tggaccgcat	cgtggccttg	2280
	acctccaacc	aggagtacct	ggacctgtcc	atgcccctgg	accagtactc	ccccagcttt	2340
5	ccgcacacc	ggagctctac	gtgctcctca	ggggaggatt	ccgtcttctc	tcattgagccg	2400
	ctgcccaggg	agccctgcct	gccccgacac	ccagcccagc	ttgccaatgg	cggactcaaa	2460
	cgccgctga						2469
10	<210> 72						
	<211> 2409						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<300>						
	<302> FGFR4						
	<310> XM003910						
	<400> 72						
20	atgcccgtgc	tgctggccct	gttgggggtc	ctgctgagtg	tgccctgggc	tccagtcttg	60
	tccttgagg	cctctgagga	agtggagctt	gagccctgcc	tggctcccag	cctggagcag	120
	caagagcagg	agctgacagt	agcccttggg	cagcctgtgc	ggctgtgctg	tgggcgggct	180
	gagcgtggtg	gccactggta	caaggagggg	agtcgcctgg	cacctgctgg	ccgtgtacgg	240
	ggctggagg	gccgcctaga	gattgccagc	ttcctacctg	aggatgctgg	ccgctacctc	300
25	tgccctggc	gaggctccat	gatcgctctg	cagaatctca	ccttgattac	aggtgactcc	360
	ttgacctcca	gcaacgatga	tgaggacccc	aagtcccata	gggacctctc	gaataggcac	420
	agttaccccc	agcaagcacc	ctactggaca	cacccccagc	gcatggagaa	gaaactgcat	480
	gcagtacctg	cggggaacac	cgtaagtttc	cgctgtccag	ctgcaggcaa	ccccacgccc	540
	accatccgct	ggcttaagga	tggacaggcc	tttcatgggg	agaaccgcat	tggaggcatt	600
30	cggtgcgcc	atcagcactg	gagtctctgt	atggagagcg	tggctgcctc	ggaccgcggc	660
	acatacacct	gcctggtaga	gaacgctgtg	ggcagcatcc	gttataacta	cctgctagat	720
	gtgctggagc	gggtcccgc	ccggcccata	ctgcaggccg	ggctcccggc	caacaccaca	780
	gocgtgggtg	gcagcgacgt	ggagctgctg	tgcaagggtg	acagcgatgc	ccagccccac	840
	atccagtggc	tgaagcacat	cgatcatcaac	ggcagcagct	tcggagccga	cggtttcccc	900
35	tatgtgcaag	tcctaaagac	tgcagacatc	aatagctcag	aggtggagggt	cctgtacctg	960
	cggaaacgtg	cagccgagga	cgcaggcgag	tacacctgcc	tcgcaggcaa	ttccatcggc	1020
	ctctcctacc	agtctgcctg	gctcacgggtg	ctgccagagg	aggaccccac	atggaccgca	1080
	gcagcgcccc	aggccaggta	tacggacatc	atcctgtacg	cgctcgggctc	cctggccttg	1140
	gctgtgctcc	tgctgctggc	caggctgtat	cgagggcagg	cgctccacgg	ccggcacccc	1200
40	cgcccgcgcc	ccactgtgca	gaagctctcc	cgcttccctc	tggcccgcaca	gttctccctg	1260
	gagtcaggct	cttccggcaa	gtcaagctca	tccttggtac	gaggcgtgcg	tctctcctcc	1320
	agcggccccc	ccttgctcgc	cggcctcgtg	agtctagatc	tacctctoga	cccactatgg	1380
	gagttccccc	gggacaggct	ggtgcttggg	aagcccctag	gcgagggtcg	ctttggccag	1440
	gtagtacgtg	cagaggcctt	tggcatggac	cctgcccggc	ctgaccaagc	cagcactgtg	1500
45	gocgtcaaga	tgctcaaa	caacgcctct	gacaaggacc	tggccgacct	ggtctcggag	1560
	atggagggtga	tgaagctgat	cggccgacac	aagaacatca	tcaacctgct	tgggtgtctgc	1620
	acccaggaag	ggcccctgta	cgtgatcgtg	gagtgccggc	ccaaggga	cctgcgggag	1680
	ttcctgcggg	cccggcgccc	cccaggcccc	gacctcagcc	ccgacggctc	tcggagcagt	1740
	gaggggcccgc	tctccttccc	agtcctgggtc	tcctgcgcct	accagggtggc	ccgaggcatg	1800
50	cagtattctgg	agtcccggaa	gtgtatccac	cgggacctgg	ctgcccgc	tgtgctggtg	1860
	actgaggaca	atgtgatgaa	gattgctgac	tttgggctgg	cccgcggcgt	ccaccacatt	1920
	gactactata	agaaaaccag	caacggccgc	gtgcctgtga	agtggatggc	gcccaggacc	1980
	ttgtttgacc	gggtgtacac	acaccagagt	gacgtgtggt	cttttgggat	cctgctatgg	2040
	gagatcttca	ccctcggggg	ctccccgtat	cctggcatcc	cggtggagga	gctgttctcg	2100
55	ctgctgcggg	agggacatcg	gatggaccga	ccccacact	gccccccaga	gctgtacggg	2160
	ctgatgcgtg	agtgtgtgca	cgcagcgccc	tcccagaggc	ctaccttcaa	gcagctggtg	2220
	gagcgctgg	acaaggtcct	gctggccgtg	tcctgaggat	acctcgacct	ccgcctgacc	2280
	ttcggacctt	attccccctc	tggtggggac	gccagcagca	cctgctcctc	cagcgattct	2340
	gtcttcagcc	acgaccccc	gccattggga	tccagctcct	tccccttcgg	gtctgggggtg	2400
60	cagacatga						2409

<210> 73
 <211> 1695
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

5

<300>
 <302> MT2MMP
 <310> D86331

10

<400> 73
 atgaagcggc cccgctgtgg ggtgccagac cagttcgggg tacgagtga agccaacctg 60
 cggcggcgctc ggaagcgcta cgccttcacc gggaggaagt ggaacaacca ccctctgacc 120
 tttagcatcc agaactacac ggagaagttg ggctggtacc actcgatgga ggcgggtgcgc 180
 agggccttcc gcgtgtggga gcaggccacg cccctgggtct tccaggaggt gccctatgag 240
 15 gacatccggc tgcggcgaca gaaggaggcc gacatcatgg tactctttgc ctctggcttc 300
 cacggcgaca gctcgccggt tgatggcacc ggtggctttc tggcccacgc ctatttcctc 360
 ggccccggcc taggcgggga caccattttt gacgcagatg agccctggac cttctccagc 420
 actgacctgc atggaacaa cctcttccctg gtggcagtgc atgagctggg ccacgcgctg 480
 gggctggagc actccagcaa ccccaatgcc atcatggcgc cgttctacca gtggaaggac 540
 20 gttgacaact tcaagctgcc cgaggacgat ctccgtggca tccagcagct ctacggtacc 600
 ccagacggtc agccacagcc taccagcct ctcccactg tgacgccacg gcggccaggc 660
 cggcctgacc accggccgcc ccggcctccc cagccaccac cccaggtgg gaagccagag 720
 cggcccccaa agccgggccc ccagctccag ccccgagcca cagagcggcc cgaccagtat 780
 ggcccccaaca tctgcgacgg ggactttgac acagtggcca tgccttcgcg ggagatgttc 840
 25 gtgttcaagg gccgctgggt ctggcgagtc cggcacaacc gcgtcctgga caactatccc 900
 atgccccatcg ggcacttctg gcgtggtctg ccggtgaca tcagtgtctg ctacgagcgc 960
 caagacggtc gttttgtctt tttcaaagg gaccgtact ggctctttcg agaagcgaa 1020
 ctggagcccc gctaccaca gccgctgacc agctatggcc tgggcatccc ctatgaccgc 1080
 attgacacgg ccctctggtg ggagcccaca ggccacacct tcttcttcca agaggacagg 1140
 30 tactggcgct tcaacgagga gacacagcgt ggagaccctg ggtaccccaa gcccatcagt 1200
 gtctggcagg ggtccctgc ctcccctaaa ggggccttcc tgagcaatga cgcagcctac 1260
 acctacttct acaagggcac caaatactgg aaattcgaca atgagcgct gcggatggag 1320
 cccggctacc ccaagtcct cctgcgggac ttcatgggct gccaggagca cgtggagcca 1380
 ggcccccgat ggcccagct ggcccggccg cccttcaacc cccacggggg tgcagagccc 1440
 35 ggggcccagaca gcgcagaggg cgacgtgggg gatggggatg gggacttttg ggccgggggtc 1500
 aacaaggaca ggggcagccg cgtggtggtg cagatggagg aggtggcacg gacggtgaac 1560
 gtggtgatgg tgctggtgcc actgctgctg ctgctctgcg tccctgggct cacctacgcg 1620
 ctggtgcaga tgcagcgcaa ggggtgcgcca cgtgtcctgc tttactgcaa gcgctcgctg 1680
 40 caggagtggg tctga 1695

<210> 74
 <211> 1824
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45

<300>
 <302> MT3MMP
 <310> D85511

50

<400> 74
 atgatcttac tcacattcag cactggaaga cggttggatt tcgtgcatca ttcgggggtg 60
 tttttcttgc aaaccttgct ttggatttta tgtgtacag tctgcggaac ggagcagtat 120
 55 ttcaatgtgg aggtttggtt acaaaagtac ggctacctc caccgactga cccagaatg 180
 tcagtgtctg gctctgcaga gacctgacg tctgacctag ctgccatgca gcagttctat 240
 ggcattaaca tgacaggaaa agtgagcaga aacacaattg actggatgaa gaagccccga 300
 tgcgggtgac ctgaccagac aagaggtagc tccaaatttc atattcgctg aaagcgatat 360
 gcattgacag gacagaaatg gcagcacaag cacatcactt acagtataaa gaacgtaact 420
 ccaaaagtag gagacctga gactogtaaa gctattcgcc gtgcctttga tgtgtggcag 480
 60 aatgtaactc ctctgacatt tgaagaagtt ccctacagtg aattagaaaa tggcaaacgt 540
 gatgtggata taaccattat ttttgcactt ggtttccatg gggacagctc tccctttgat 600
 ggagagggag gatttttggc acatgcctac ttccctggac caggaattgg aggagatacc 660

```

catttttgact cagatgagcc atggacacta ggaaatccta atcatgatgg aaatgactta 720
tttctttagtag cagtccatga actgggacat gctctgggat tggagcattc caatgacccc 780
actgccatca tggctccatt ttaccagtac atggaaacag acaacttcaa actacctaata 840
gatgattttac agggcatcca gaagatatat ggtccacctg acaagattcc tccacctaca 900
5 agacctctac cgacagtgcc cccacaccgc tctattcctc cggctgaccc aaggaaaaat 960
gacaggccaa aacctcctcg gcotccaacc ggcagaccct cctatcccgg agccaaaccc 1020
aacatctgtg atgggaactt taacactcta gctattcttc gtcgtgagat gtttgttttc 1080
aaggaccagt ggttttggcg agtgagaaac aacagggtga tggatggata cccaatgcaa 1140
attacttact tctggcgggg cttgcctcct agtatcgatg cagtttatga aaatagcgac 1200
10 gggaattttg tgttctttaa aggtaaacaaa tattgggtgt tcaaggatac aactcttcaa 1260
cctggttacc ctcatgactt gataaccctt ggaagtggaa ttccccctca tgggtattgat 1320
tcagccattt ggtgggagga cgtcgggaaa acctatttct tcaagggaga cagatattgg 1380
agatatagtg aagaaatgaa aacaatggac cctggctatc ccaagccaat cacagtctgg 1440
aaagggatcc ctgaatctcc tcaggagga tttgtacaca aagaaaatgg ctttacgtat 1500
15 ttctacaaag gaaaggagta ttggaaattc aacaaccaga tactcaagggt agaacctgga 1560
tatccaagat ccatcctcaa ggattttatg ggctgtgatg gaccaacaga cagagttaaa 1620
gaaggacaca gccaccaga tgatgtagac attgtcatca aactggacaa cacagccagc 1680
actgtgaaag ccatagctat tgtcattccc tgcattctgg ccttatgcct ccttgatttg 1740
gtttacactg tgttccagtt caagaggaaa ggaacacccc gccacatact gtactgtaaa 1800
20 cgtcttatgc aagagtgggt gtga 1824

```

<210> 75

<211> 1818

25 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> MT4MMP

30 <310> AB021225

<400> 75

```

atgcggcgcc ggcgcagccc gggacccggc ccgcgcgccc cagggcccg actctcgcg 60
ctgccgctgc tgcgcgtgcc gctgctgctg ctgctggcgc tggggacccg cgggggctgc 120
35 gccgcgcggg aaccgcgcgc gcgcgcgcgag gacctcagcc tgggagtgga gtggctaagc 180
aggttcgggtt acctgcccc ggctgacccc acaacagggc agctgcagac gcaagaggag 240
ctgtctaagg ccatcacagc catgcagcag tttgggtggc tggaggccac cggcatcctg 300
gacgaggcca ccttggccct gatgaaaacc ccacgctgct ccttgcaga cctccctgtc 360
ctgaccagag ctgcagagg acgccaggct ccagcccca ccaagtggaa caagaggaa 420
40 ctgtcgtgga gggtcgggac gttcccacgg gactcaccac tggggcacga cacggtgct 480
gcaactcatgt actacgcct caaggtcttg agcgacattg cgccctgaa cttccacgag 540
gtggcgggca gcaccgcga catocagatc gacttctcca aggcgacca taacgacgc 600
taccctctcg acgccggcg gcaccgtgcc cacgccttct tcccggcca ccaccacac 660
gccgggtaca cccactttaa cgatgacgag gcctggacct tccgctctc ggatgccac 720
45 gggatggacc tgtttgcagt ggtgtgccac gagtttggcc acgccattgg gtttaagccat 780
gtggccgctg cacactccat catgcggccg tactaccagg gcccggtggg tgaccgctg 840
cgctgcacc tcccctacga ggacaagggt cgcgtctggc agctgtacgg tgtgcggag 900
tctgtgtctc ccacggcgca gcccgaggag cctcccctgc tgccggagcc cccagacaac 960
cggctccagcg ccccgcccag gaaggacgtg cccacagat gcagcactca ctttgacgcg 1020
50 gtggcccaga tccggggtga agctttcttc ttcaaaggca agtacttctg gcggctgacg 1080
cgggacgggc acctggtgtc cctgcagccg gcacagatgc accgcttctg gcggggcctg 1140
ccgctgcacc tggacagcgt ggacgcccgt tacgagcgca ccagcgacca caagatcgtc 1200
ttctttaaag cggacttcag ctgggtgttc aaggacaata acgtagagga aggataccg 1260
cgccccgtct ccgacttcag cctcccgcct ggcggcacgc acgctgcctt ctctggggc 1320
55 cacaatgaca ggacttatct cttaaggac cagctgtact ggcgctacga tgaccacacg 1380
aggcacatgg accccggcta ccccgcccag agccccctgt ggaggggtgt cccagcacg 1440
ctggacgacg ccatgcgctg gtccgacggt gcctcctact tcttccgtgg ccaggagta 1500
tggaaagtgc tggatggcga gctggagggt caccgccggt acccacagtc cacggcccg 1560
gactggctgg tgtgtggaga ctacagggcc gatggatctg ttgctgcggg cgtggacgcg 1620
60 gcagaggggc cccgcgcccc tccaggacaa catgaccaga gccgctcgga ggacggttac 1680
gaggtctgct catgcacctc tggggcatcc tctcccgcgg gggcccaggg cccactggtg 1740
gctgccacca tgctgctgct gctgcgcgca ctgtcaccag gcgcccgtg gacagcgcc 1800

```

caggccctga cgctatga

1818

<210> 76

5 <211> 1938

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

10 <302> MT5MMP

<310> AB021227

<400> 76

15 atgccgagga gccggggcgg ccgcgcgcgc ccggggccgc cgcgcgcgc gccgcgcgc 60
 ggccaggccc cgcgctggag ccgctggcgc gtccttgggc ggctgctgct gctgctgctg 120
 ccgcgctct gctgctccc ggcgcgcgc cgggcggcgc cgcgcgcgc gggggcagg 180
 aaccgggcag cgggtggcgg ggccgggcgc cgggcggcgc aggcggaggc gcccttcgcc 240
 gggcagaact ggttaaagtc ctatggctat ctgcttccct atgactcacg ggcattctgc 300
 ctgcactcag cgaaggcctt gcagtcggca gtctccacta tgcagcagtt ttacgggatc 360
 20 ccggtcacgc gtgtgttggg tcagacaacg atcgagtggg tgaagaaacc ccgatgttgt 420
 gtccctgac acccccactt aagccgtagg cggagaaaaca agcgtatgc cctgactgga 480
 cagaagtggg ggcaaaaaca catcacctac agcattcaca actatacccc aaaagtgggt 540
 gagctagaca cgcggaaagc tattcgccag gctttcgatg tgtggcagaa ggtgaccca 600
 ctgacctttg aagaggtgcc ataccatgag atcaaaagt accggaaggg ggcagacatc 660
 25 atgatctttt ttgcttcttg tttccatggc gacagctccc catttgatgg agaaggggga 720
 ttccctggcc atgcctactt ccctggccca gggattggag gagacacca ctttgactcc 780
 gatgagccat ggacgctagg aaacgccaac catgacggga acgacctctt cctgggtggc 840
 gtgcatgagc tgggcccacgc gctgggactg gagcactcca gcgaccccag cgcctatcat 900
 gcgccttct accagtacat ggagacgcac aacttcaagc tgcccaggga ccatctccag 960
 30 ggcattccaga agatctatgg acccccagcc gagcctctgg agcccacaag gccactccct 1020
 acactcccgc tccgcaggat ccactcacca tcggagagga aacacgagcg ccagcccagg 1080
 cccctcggc ccccccctgg ggaccggcca tccacaccag gcaccaaacc caacatctgt 1140
 gacggcaact tcaacacagt ggccctcttc cggggcgaga tgtttgtctt taaggatcgc 1200
 35 tgggttctggc gtctgcgcaa taaccgagtg caggagggct accccatgca gatcgagcag 1260
 ttcttgaagg gcctgcctgc ccgcatcgac gcagcctatg aaagggccga tgggagattt 1320
 gtcttcttca aaggtgacaa gtattgggtg tttaaggagg tgacgggtga gcctgggtac 1380
 cccacagcc tgggggagct ggcagctgt ttgcccctg aaggcattga cacagctctg 1440
 cgctgggaac ctgtgggcaa gacctaactt ttcaaaggcg agcggtagct ggcctacagc 1500
 40 gaggagcggc gggccacgga ccctggctac cctaagccca tcaccgtgtg gaagggcatc 1560
 ccacaggctc cccaaggagc cttcatcagc aaggaaggat attacacct tttctacaag 1620
 ggccgggact actggaagtt tgacaaccag aaactgagcg tggagccagg ctacccgcgc 1680
 aacatcctgc gtgactggat ggcctgcaac cagaaggagg tggagcggcg gaaggagcgg 1740
 cggtgcccc aggacgacgt ggacatcatg gtgaccatca acgatgtgcc gggctccgtg 1800
 45 aacgcgctgg ccgtggtcat ccctgcac cgttccctct gcacccctgt gctgggtctac 1860
 accatcttcc agttcaagaa caagacaggc cctcagcctg tcacctacta taagcgcca 1920
 gtccagggaat ggggtgtga 1938

<210> 77

50 <211> 1689

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

55 <302> MT6MMP

<310> AJ27137

<400> 77

60 atgcggctgc ggctccggct tctggcgtgc ctgcttctgc tgctggcacc gccgcgcgc 60
 gcccgaagc cctcggcgca ggacgtgagc ctggcgctgg actggctgac tcgctatgg 120
 tacctgccgc caccaccacc tgcccaggcc cagctgcaga gccctgagaa gttgcgcgat 180
 gccatcaaag tcatgcagag gttcgcgggg ctgcgggaga ccggccgcac ggaaccagg 240

```

5  acagtggcca ccatgcgtaa gccccgctgc tccctgcctg acgtgctggg ggtggcgggg 300
   ctggtcaggg ggcgtcgccg gtacgctctg agcggcagcg tgtggaagaa gcgaaccctg 360
   acatggaggg tacgttcctt ccccagagc tcccagctga gccaggagac cgtgcgggtc 420
   ctcatgagct atgcccctgat ggcctggggc atggagtcag gcctcacatt tcatgaggtg 480
   gattcccccc agggccagga gcccgacatc ctcatcgact ttgcccgcgc cttccaccag 540
   gacagctacc ccttcgacgg gttggggggc accctagccc atgccttctt ccctggggag 600
   caccatctct ccggggacac tcactttgac gatgaggaga cctggacttt tgggtcaaaa 660
   gacggcgagg ggaccgacct gtttgccgtg gctgtccatg agtttggcca cgccctgggc 720
   ctggggccact cctcagcccc caactccatt atgaggccct tctaccaggg tccggtgggc 780
10  gaccctgaca agtaccgcct gtctcaggat gaccgcgatg gcctgcagca actctatggg 840
   aaggcgcccc aaaccccata tgacaagccc acaaggaaac ccctggctcc tccgcccag 900
   cccccggcct cgccacaca cagcccatcc ttcccctcc ctgatcgatg tgagggcaat 960
   tttgacgcca tcgccaacat ccgaggggaa actttcttct tcaaaggccc ctggttctgg 1020
   cgctccagc cctccggaca gctgggtgtcc ccgcgaccgc cacggctgca ccgcttctgg 1080
15  gaggggctgc ccgcccaggt gaggggtggtg caggccgcct atgctcggca ccgagacggc 1140
   cgaatcctcc tctttagcgg gccccagttc tgggtgttcc aggaccggca gctggagggc 1200
   gggcgcgggc cgctcacgga gctggggctg cccccgggag aggaggtgga cgccgtgttc 1260
   tcgtggccac agaacgggaa gacctacctg gtccgcggcc ggcagtactg gcgctacgac 1320
   gaggcggcgg cgcgcccgga ccccggttac cctcgcgacc tgagcctctg ggaaggcgcg 1380
20  cccccctccc ctgacgatgt caccgtcagc aacgcagggt acacctactt cttcaagggc 1440
   gccactact ggcgcttccc caagaacagc atcaagaccg agccggacgc cccccagccc 1500
   atggggccca actggctgga ctgccccgcc ccgagctctg gtccccgcgc cccagggccc 1560
   cccaaagcga ccccgctgtc cgaaacctgc gattgtcagt gcgagctcaa ccaggccgca 1620
   ggacgttggc ctgctcccat cccgctgctc ctcttgcccc tgctgggtggg ggggtgtagc 1680
25  tcccgctga
   1689

<210> 78
<211> 1749
30 <212> DNA
   <213> Homo sapiens

<300>
<302> MTMMP
35 <310> X90925

<400> 78
   atgtctcccc ccccaagacc ctcccgttgt ctccctgctc ccctgctcac gctcggcacc 60
   gcgctcgccct ccctcggtc ggcccaaagc agcagcttca gcccgaagc ctggctacag 120
40  caatatggct acctgcctcc cggggaccta cgtaccacac cacagcgctc accccagtca 180
   ctctcagcgg ccctcgctgc catgcagaag ttttacggct tgcaagtaac aggcaaagct 240
   gatgcagaca ccatgaaggg catgaggcgc ccccgatgtg gtgttccaga caagtttggg 300
   gctgagatca aggccaatgt tcgaaggaa cgctacgcca tccagggtct caaatggcaa 360
   cataatgaaa tcactttctg catccagaat tacaccccca aggtgggcga gtatgccaca 420
45  tacgaggcca ttcgcaaggc gtcccgctg tgggagagtg ccacaccact gcgcttccgc 480
   gaggtgcccc atgcctacat ccgtgagggc catgagaagc aggcgcacat catgatcttc 540
   tttgccgagg gcttccatgg cgacagcacg cccttcgatg gtgagggcgg cttcctggcc 600
   catgcctact tcccaggccc caacattgga ggagacaccc actttgactc tgccgagcct 660
   tggactgtca ggaatgagga tctgaatgga aatgacatct tccctgggtggc tgtgcacgag 720
50  ctggggccatg ccctggggct cgagcattcc agtgacccct cggccatcat ggcacccttt 780
   taccagtgga tggacacgga gaattttgtg ctgcccgatg atgaccgcgc gggcatccag 840
   caactttatg ggggtgagtc agggttcccc accaagatgc cccctcaacc caggactacc 900
   tcccggcctt ctgttccctga taaacccaaa aacccacct atgggcccac catctgtgac 960
   gggaactttg acaccgtggc catgctccga ggggagatgt ttgtcttcaa ggagcgtg 1020
55  ttctggcggg tgaggaataa ccaagtgatg gatggatacc caatgcccat tggccagttc 1080
   tggcgggggc tgccctgcgtc catcaacact gcctacgaga ggaaggatgg caaatctgct 1140
   ttcttcaaag gagacaagca ttgggtgttt cctaccgaca agattgatgc tgctctcttc 1200
   aagcacatta aggagctggg ccgagggctg cctaccgaca agattgatgc tgctctcttc 1260
   tggatgcccc atggaaagac ctacttcttc cgtggaaaca agtactaccg tttcaacgaa 1320
60  gagctcaggg cagtggatag cgagtacccc aagaacatca aagtctggga agggatccct 1380
   gagtctccca gagggctcatt catgggcagc gatgaagtct tcacttactt ctacaagggg 1440
   aacaaatact ggaaattcaa caaccagaag ctgaaggtag aaccgggcta ccccaagcca 1500

```

gccctgaggg actggatggg ctgcccacg ggaggccggc cggatgaggg gactgaggag 1560
 gagacggagg tgatcatcat tgaggtggac gaggagggcg gcggggcggg gagcgcggt 1620
 gccgtggtgc tgcccgtgct gctgctgctc ctggtgctgg cgggtgggcct tgcagtcttc 1680
 5 ttcttcagac gccatgggac ccccaggcga ctgctctact gccagcggtc cctgctggac 1740
 aaggtctga 1749

<210> 79
 <211> 744
 10 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF1
 15 <310> XM003647

<400> 79
 atggccgcgg ccatcgctag cggcttgatc cgccagaagc ggcaggcgcg ggagcagcac 60
 20 tgggaccggc cgtctgccag caggagggcg agcagccca gcaagaaccg cgggctctgc 120
 aacggcaacc tgggtggatat cttctccaaa gtgcgcatct tcggcctcaa gaagcgagg 180
 ttgcggcgcc aagatcccca gctcaagggt atagtacca gggtatattg caggcaaggc 240
 tactacttgc aaatgcaccc cgatggagct ctcgatggaa ccaaggatga cagcactaat 300
 tctacactct tcaacctcat accagtggga ctacgtgttg ttgccatcca gggagtga 360
 25 acagggttgt atatagccat gaatggagaa ggttacctct acccatcaga actttttacc 420
 cctgaatgca agtttaaaga atctgttttt gaaaattatt atgtaatcta ctcattccatg 480
 ttgtacagac aacaggaatc tggtagagcc tggtttttgg gatataataa ggaagggcaa 540
 gctatgaaag ggaacagagt aaagaaaacc aaaccagcag ctcatcttct acccaagcca 600
 ttggaagttg ccatgtaccg agaaccatct ttgcatgatg ttggggaaac ggtcccgaag 660
 30 cctgggggtga cgccaagtaa aagcacaagt gcgtctgcaa taatgaatgg aggcaaacca 720
 gtcaacaaga gtaagacaac atag 744

<210> 80
 <211> 468
 35 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF2
 40 <310> NM002006

<400> 80
 atggcagccg ggagcatcac cacgctgccc gccttgcccg aggatggcgg cagcggcgcc 60
 45 ttcccgcgcc gccacttcaa ggaccccaag cggctgtact gcaaaaacgg gggcttcttc 120
 ctgcgcatcc accccgacgg ccgagttgac ggggtccggg agaagagcga ccctcacatc 180
 aagctacaac ttcaagcaga agagagagga gttgtgtcta tcaaaggagt gtgtgcta 240
 cgttacctgg ctatgaagga agatggaaga ttactggctt ctaaatgtgt tacggatgag 300
 tggtttcttt ttgaacgatt ggaatctaata aactacaata cttaccgggc aaggaaatac 360
 50 accagttggt atgtggcact gaaacgaact gggcagtata aacttggatc caaaacagga 420
 octgggcaga aagctatact ttttcttcca atgtctgcta agagctga 468

<210> 81
 <211> 756
 55 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF23
 60 <310> NM020638

<400> 81


```

5   atgttggggg cccgcctcag gctctgggtc tgtgccttgt gcagcgtctg cagcatgagc 60
    gtcctcagag cctatcccaa tgctcccca ctgctcggct ccagctgggg tggcctgata 120
    cacctgtaca cagccacagc caggaacagc taccacctgc agatccacaa gaatggccat 180
    gtggatggcg caccatca gaccatctac agtgccctga tgatcagatc agaggatgct 240
    ggctttgtgg tgattacagg tgtgatgagc agaagatacc tctgcatgga ttccagaggc 300
    aacatttttg gatcacacta ttogacccg gagaactgca ggttccaaca ccagacgctg 360
    gaaaacgggt acgacgtcta ccactctcct cagtatcact tcctggtcag tctgggcccg 420
    gcgaagagag ccttcctgcc aggcataaac ccaccccggt actccagtt cctgtcccgg 480
    aggaacgaga tccccctaatt cacttcaaac acccccatac cacggcgcca caccggagc 540
10  gccgaggacg actcggagcg ggaccccctg aacgtgctga agccccgggc ccgatgacc 600
    ccggccccgg cctcctgttc acaggagctc ccgagcgccg aggacaacag cccgatggcc 660
    agtgacccat taggggtggg cagggcggtg cgagtgaaca cgcacgctgg gggaacgggc 720
    ccggaaggct gccgcccctt cgccaagtcc atctag 756

15  <210> 82
    <211> 720
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

20  <300>
    <302> FGF3
    <310> NM005247

25  <400> 82
    atgggcctaa tctggctgct actgctcagc ctgctggagc ccggtggcc cgcagcgggc 60
    cctggggcgc gggtgcggcg cgatgcgggc ggccgtggcg gcgtctacga gcaccttggc 120
    ggggcgcccc ggcgccgcaa gctctactgc gccacgaagt accacctcca gctgcacccg 180
    agcggcccgcg tcaacggcag cctggagaac agcgccctaca gtattttgga gataacggca 240
30  gtggaggtgg gcattgtggc catcaggggt ctcttctccg ggcggtacct ggccatgaac 300
    aagaggggag gactctatgc ttcggagcac tacagcgccg agtgcgagtt tgtggagcgg 360
    atccacgagc tgggctataa tacgtatgcc tcccggtgt accggacggt gtctagtacg 420
    cctggggccc gccggcagcc cagcgccgag agactgtggt acgtgtctgt gaacggcaag 480
    ggccggcccc gcaggggctt caagaccgcg cgcacacaga agtcctccct gttcctgccc 540
35  cgcgtgctgg accacaggga ccacgagatg gtgcggcagc tacagagtgg gctgcccaga 600
    ccccttggtg agggggtcca gcccgcagcg cggcggcaga agcagagccc ggataacctg 660
    gagccctctc acgttcaggc ttogagactg ggctcccagc tggaggccag tgcgcactag 720

40  <210> 83
    <211> 807
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

45  <300>
    <302> FGF5
    <310> NM004464

50  <400> 83
    atgagcttgt ccttctctct cctctctctt ttcagccacc tgatcctcag cgcctgggct 60
    cagggggaga agcgtctcgc ccccaaaggg caaccgggac ccgctgccac tgataggaac 120
    cctataggct ccagcagcag acagagcagc agtagcgcta tgtcttctct ttctgcctcc 180
    tcctcccccg cagcttctct gggcagccaa ggaagtggct tggagcagag cagtttccag 240
    tggagccctt cggggcgccg gaccggcagc ctctactgca gagtgggcat cggtttccat 300
55  ctgcagatct acccgatggg caaagtcaat ggatcccacg aagccaatat gtttaagtgt 360
    ttggaaatat ttgctgtgtc tcaggggatt gtaggaatac gaggagtttt cagcaacaaa 420
    tttttagcga tgtcaaaaaa agaaaactc catgcaagtg ccaagtccac agatgactgc 480
    aagttcaggg agcgttttca agaaaatagc tataatacct atgcctcagc aatacataga 540
    actgaaaaaa cagggcggga gtggtatgtt gccctgaata aaagaggaaa agccaaacga 600
60  ggggtgcagcc cccgggttaa accccagcat atctctaccc attttcttcc aagattcaag 660
    cagtccgagc agccagaact ttctttcacg gttactgttc ctgaaaagaa aaatccacct 720
    agccctatca agtcaaagat tcccctttct gcacctcgga aaaataccaa ctcagtgaag 780

```

tacagactca agtttcgctt tggataa

807

<210> 84

5 <211> 649

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

10 <302> FGF8

<310> NM006119

<400> 84

15	atgggcagcc	cccgtccgc	gctgagctgc	ctgctgttgc	acttgctggg	cctctgcctc	60
	caagcccagg	taactgttca	gtcctcacct	aattttacac	agcatgtgag	ggagcagagc	120
	ctgggtgacgg	atcagctcag	ccgcgcgcctc	atccggacct	accaactcta	cagccgcacc	180
	agcgggaagc	acgtgcaggt	cctggccaac	aagcgcacat	acgccatggc	agaggacggc	240
	gaccccttcg	caaagctcat	cgtggagacg	gacacctttg	gaagcagagt	tcgagtcgga	300
	ggagccgaga	cgggcctcta	catctgcatg	aacaagaagg	ggaagctgat	cgccaagagc	360
20	aacggcaaag	gcaaggactg	cgtcttcacg	gagattgtgc	tggagaacaa	ctacacagcg	420
	ctgcagaatg	ccaagtacga	gggctggtag	atggccttca	cccgcaaggg	ccggccccgc	480
	aagggctcca	agacgcggca	gcaccagcgt	gaggtccact	tcatgaagcg	gctgccccgg	540
	ggccaccaca	ccaccgagca	gagcctgcgc	ttcgagttcc	tcaactaccc	gcccttcacg	600
25	cgcagcctgc	gcggcagcca	gaggacttgg	gccccggaac	cccgatagg		649

<210> 85

<211> 2466

<212> DNA

30 <213> Homo sapiens

<300>

<302> FGFR2

<310> NM000141

<400> 85

40	atggctcagct	ggggctcgctt	catctgcctg	gtcgtgggtca	ccatggcaac	cttgtccctg	60
	gcccggccct	ccttcagttt	agttgaggat	accacattag	agccagaaga	gccaccaacc	120
	aaataccaaa	tctctcaacc	agaagtgtac	gtggctgcgc	caggggagtc	gctagaggtg	180
	cgctgcctgt	tgaagatgc	cgccgtgatc	agttggacta	aggatggggg	gcacttgggg	240
	cccaacaata	ggacagtgtc	tattggggag	tacttgcaga	taaagggcgc	cacgcctaga	300
	gactccggcc	tctatgcttg	tactgccagt	aggactgtag	acagtgaac	ttggtacttc	360
	atgggtgaatg	tcacagatgc	catctcatcc	ggagatgatg	aggatgacac	cgatgggtcg	420
	gaagattttg	tcagtgaaga	cagtaacaac	aagagagcac	catactggac	caacacagaa	480
45	aagatggaaa	agcggctcca	tgctgtgcct	gcggccaaca	ctgtcaagtt	tcgctgcca	540
	gcccggggga	acccaatgcc	aaccatgcgg	tggctgaaaa	acgggaagga	gtttaagcag	600
	gagcatcgca	ttggaggcta	caaggtacga	aaccagcact	ggagcctcat	tatggaaagt	660
	gtgggtcccat	ctgacaaggg	aaattatacc	tgtgtgggtg	agaatgaata	cgggtccatc	720
	aatcacacgt	accacctgga	tgttgtggag	cgatcgctc	accggcccat	cctccaagcc	780
50	ggactgccgg	caaatgcctc	cacagtggtc	ggaggagacg	tagagtttgt	ctgcaaggtt	840
	tacagtgatg	cccagcccc	catccagtgg	atcaagcacg	tggaaaagaa	cggcagtaaa	900
	tacggggccc	acgggctgcc	ctacctcaag	gttctcaagg	ccgcgggtgt	taacaccacg	960
	gacaaagaga	ttgaggttct	ctatatccgg	aatgtaactt	ttgaggacgc	tggggaatat	1020
	acgtgcttgg	cgggtaattc	tattgggata	tcctttcact	ctgcatgggt	gacagttctg	1080
55	ccagcgcctg	gaagagaaaa	ggagattaca	gcttccccag	actacctgga	gatagccatt	1140
	tactgcatag	gggtcttctt	aatcgctgtg	atgggtggtaa	cagtcatcct	gtgccgaatg	1200
	aagaacacga	ccaagaagcc	agacttcagc	agccagccgg	ctgtgcacaa	gctgacccaa	1260
	cgtatccccc	tgcggagaca	ggtaacagtt	tcggctgagt	ccagctcctc	catgaactcc	1320
	aacaccccg	tggtgaggat	aacaacacgc	ctctcttcaa	cggcagacac	ccccatgctg	1380
60	gcaggggtct	ccgagtatga	acttcagag	gacccaaaat	gggagtttcc	aagagataag	1440
	ctgacactgg	gcaagccctt	gggagaaggt	tgctttgggc	aagtggctcat	ggcgggaagca	1500
	gtgggaattg	acaaagacaa	gcccaaggag	gcggctaccg	tggccgtgaa	gatgttgaaa	1560

gatgatgccca cagagaaaga cctttctgat ctggtgtcag agatggagat gatgaagatg 1620
 attgggaaac acaagaatat cataaatctt ctggagcct gcacacagga tgggcctctc 1680
 tatgtcatag ttgagtatgc ctctaaaggc aacctccgag aatacctccg agcccgagg 1740
 ccacccggga tggagtactc ctatgacatt aaccgtgttc ctgaggagca gatgaccttc 1800
 5 aaggacttgg tgtcatgcac ctaccagctg gccagaggca tggagtactt ggcttcccaa 1860
 aaatgtattc atcgagattt agcagccaga aatgttttgg taacagaaaa caatgtgatg 1920
 aaaatagcag actttggact cgccagagat atcaacaata tagactatta caaaaagacc 1980
 accaatgggc ggcttccagt caagtggatg gctccagaag ccctgtttga tagagtatac 2040
 10 actcatcaga gtgatgtctg gtccctcggg gtgttaatgt gggagatctt cactttaggg 2100
 ggctcgccct acccagggat tcccggtggag gaacttttta agctgctgaa ggaaggacac 2160
 agaatggata agccagccaa ctgcaccaac gaactgtaca tgatgatgag ggactgttgg 2220
 catgcagtgc cctcccagag accaacgttc aagcagttgg tagaagactt ggatcgaatt 2280
 ctactctca caaccaatga ggaatacttg gacctcagcc aacctctcga acagtattca 2340
 cctagttacc ctgacacaag aagtctctgt tcttcaggag atgattctgt tttttctcca 2400
 15 gaccccatgc cttacgaacc atgccttcct cagtatccac acataaacgg cagtgttaaa 2460
 acatga 2466

<210> 86
 20 <211> 2421
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 25 <302> FGFR3
 <310> NM000142

<400> 86

30 atgggcgccc ctgcctgcgc cctcgcgctc tgcgtggcgg tggccatcgt ggccggcgcc 60
 tctcggagct ccttggggac ggagcagcgc gtctgggggc gagcggcaga agtcccgggc 120
 ccagagcccgc gccagcagga gcagtgtgtc ttcggcagcg gggatgctgt ggagctgagc 180
 tgtccccccgc ccgggggtgg tcccatgggg cccactgtct gggtaagga tggcacaggg 240
 ctggtgccct cggagcgtgt cctggtgggg cccagcggc tgcaggtgct gaatgcctcc 300
 cagcaggact ccggggccta cagctgcccg cagcggctca cgcagcgcgt actgtgccac 360
 35 ttcagtgtgc ggggtgacaga cgtccatcc tccggagatg acgaagacgg ggaggacgag 420
 gctgaggaca caggtgtgga cacaggggcc ccttactgga cacggcccga gcggatggac 480
 aagaagctgc tggccgtgcc ggccgccaac accgtccgct tccgctgccc agccgctggc 540
 aacccccactc cctccatctc ctggctgaag aacggcaggg agttccgcgg cgagcaccgc 600
 attggaggca tcaagctgcg gcacagcag tggagcctgg tcatggaaag cgtggtgcc 660
 40 tccgaccgcg gcaactacac ctgcgtcgtg gagaacaagt ttggcagcat ccggcagacg 720
 tacacgttgg acgtgctgga gcgtccccgc caccggccca tctgcaggc ggggctgccg 780
 gccaacccaga cggcgtgct gggcagcgag ctggagttcc actgcaagggt gtacagtgc 840
 gcacagcccc acatccagtg gctcaagcac gtggaggtga acggcagcaa ggtgggccc 900
 gacggcacac cctacgttac cgtgctcaag acggcggggc ctaacaccac cgacaaggag 960
 45 ctagaggttc tctccttgca caacgtcacc tttgaggacg ccggggagta cacctgcctg 1020
 gcgggcaatt ctattgggtt ttctcatcac tctgcgtggc tgggtgtgct gccagccgag 1080
 gaggagctgg tggaggctga cgaggcgggc agtggtgatg caggcatcct cagctacggg 1140
 gtgggcttct tctgttcat cctggtggtg gcggtgtga cgctctgccg cctgcgcagc 1200
 ccccccaaga aaggcctggg ctccccacc gtgcacaaga tctcccgctt ccgctcaag 1260
 50 cgacaggtgt ccctggagtc caacgcgtcc atgagctcca acacaccact ggtgcgcatac 1320
 gcaaggctgt cctcagggga gggccccacg ctggccaatg tctccgagct cgagctgcct 1380
 gccgacccca aatgggagct gtctcgggcc cggctgacct tgggcaagcc ccttggggag 1440
 ggctgcttcg gccagggtgt catggcggag gccatcggca ttgacaagga ccgggcccgc 1500
 aagcctgtca ccgtagccgt gaagatgctg aaagacgatg ccactgacaa ggacctgtcg 1560
 55 gacctggtgt ctgagatgga gatgatgaag atgatcggga aacacaaaaa catcatcaac 1620
 ctgctggggc cctgcacgca gggcggggccc ctgtactgtc tgggtggagta cgcggccaag 1680
 ggtaacctgc gggagtttct gcgggcgcgg cggcccccgg gcttgacta ctctctcgac 1740
 accctgaagc gcgccgagga ctgctcacc ttcaaggacc tgggtgtcctg tgcctaccag 1800
 gtggcccggg gcatggagta cttggcctcc cagaagtga tccacagggg cctggctgcc 1860
 60 cgcaatgtgc tggtagccga ggacaacgtg atgaagatcg cagacttcgg gctggcccgg 1920
 gacgtgcaca acctcgacta ctacaagaag acaaccaacg gccggctgcc cgtgaagtgg 1980
 atggcgccctg aggccttgtt tgaccgagtc tacactcacc agagtgaagt ctggtccttt 2040

5 ggggtcctgc tctgggagat cttcacgctg gggggctccc cgtacccccg catccctgtg 2100
 gaggagctct tcaagctgct gaaggagggc caccgcatgg acaagcccg caactgcaca 2160
 cacgacctgt acatgatcat gcgggagtg tggcatgccg cgccctccca gaggccacc 2220
 ttcaagcagc tgggtggagga cctggaccgt gtccttaccg tgacgtccac cgacgagtac 2280
 ctggacctgt cggcgccctt cgagcagtac tccccgggtg gccaggacac cccagctcc 2340
 agtcctcag gggacgactc cgtgtttgcc cagcacctgc tgcccccgcc cccaccagc 2400
 agtgggggct cgcggacgtg a 2421

10 <210> 87
 <211> 2102
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> HGF
 <310> E08541

20 <400> 87
 atgcagaggg acaaaggaaa agaagaaata caattcatga attcaaaaaa tcagcaaaga 60
 ctaccctaata caaaatagat ccagcactga agataaaaaac caaaaaagtg aatactgcag 120
 accaatgtgc taatagatgt actaggaata aaggacttcc attcacttgc aaggcttttg 180
 tttttgataa agcaagaaaa caatgcctct ggttccccct caatagcatg tcaagtggag 240
 tgaaaaaaga atttggccat gaatttgacc tctatgaaaa caaagactac attagaaact 300
 25 gcatcattgg taaaggacgc agctacaagg gaacagtatc tatcactaag agtggcatca 360
 aatgtcagcc ctggagttcc atgataccac acgaacacag ctttttgcc tcgagctatc 420
 ggggtaaaga cctacaggaa aactactgtc gaaatcctcg aggggaagaa gggggaccct 480
 ggtgtttcac aagcaatcca gaggtacgct acgaagtctg tgacattcct cagtgttcag 540
 aagttgaatg catgacctgc aatggggaga gttatcgagg tctcatggat catacagaat 600
 30 caggcaagat ttgtcagcgc tgggatcatc agacaccaca ccggcacaaa ttcttgccctg 660
 aaagatatcc cgacaagggc tttgatgata attattgccg caatccgat ggcagccga 720
 ggccatggtg ctatactctt gacccctaca cccgctggga gtactgtgca attaaaacat 780
 gcgctgacaa tactatgaat gacactgatg ttcttttga aacaactgaa tgcattcaag 840
 gtcaaggaga aggctacagg ggcactgtca ataccatttg gaattggaatt ccatgtcagc 900
 35 gttgggattc tcagtatcct cagcagcatg acatgactcc tgaaaatttc aagtgcagg 960
 acctacgaga aaattactgc cgaaatccag atgggtctga atcaccctgg tgttttacc 1020
 ctgatccaaa catccgagtt ggctactgct cccaaattcc aaactgtgat atgtcacatg 1080
 gacaagattg ttatcgtggg aatggcaaaa attatatggg caacttatcc caaacaagat 1140
 ctggactaac atgtttcaatg tgggacaaga acatggaaga cttacatcgt catatcttct 1200
 40 gggaaccaga tgcaagtaag ctgaatgaga attactgccg aaatccagat gatgatgctc 1260
 atggaccctg gtgtacacg ggaatccac tcattccttg ggattattgc cctatttctc 1320
 gttgtgaagg tgataccaca cctacaatag tcaattttaga ccatccgta atatcttg 1380
 ccaaaaggaa acaattgcga gttgtaaatg ggattccaac acgaacaaac ataggatgga 1440
 tgggttagttt gagatacaga aataaacata tctgcggagg atcattgata aaggagagtt 1500
 45 gggttcttac tgcacgacag tgtttccctt ctcgagactt gaaagattat gaagcttggc 1560
 ttggaattca tgatgtccac ggaagaggag atgagaaatg caaacagggt ctcaatgttt 1620
 cccagctggg atatggccct gaaggatcag atctggtttt aatgaagctt gccaggcctg 1680
 ctgtcctgga tgattttgtt agtacgattg atttacctaa ttatggatgc acaattcctg 1740
 aaaagaccag ttgcagtgtt tatggctggg gctacactgg attgatcaac tatgatggcc 1800
 50 tattacgagt ggcacatctc tatataatgg gaaatgagaa atgcagccag catcatcgag 1860
 ggaagggtgac tctgaatgag tctgaaatat gtgctggggc tgaaaagatt ggatcaggac 1920
 catgtgaggg ggccacttg tttgtgagca acataaaatg agaatggttc 1980
 ttggtgtcat tgttcctggg cgtggatgtg ccattccaaa tctcctggg atttttgtcc 2040
 gagtagcata ttatgcaaaa tggatacaca aaattatatt aacatataag gtaccacagt 2100
 55 ca 2102

<210> 88
 <211> 360
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> ID3
 <310> XM001539

5 <400> 88
 atgaaggcgc tgagcccggt gcgcggctgc tacgaggcgc tgtgctgcct gtcggaacgc 60
 agtctggcca tcgcccgggg ccgagggaag ggcccggcag ctgaggagcc gctgagcttg 120
 ctggacgaca tgaaccactg ctactcccgc ctgcgggaac tggtaaccgg agtcccgaga 180
 ggcactcagc ttagccagggt ggaaatccta cagcgcgtca tcgactacat tctcgacctg 240
 10 caggtagtcc tggccgagcc agcccctgga cccctgatg gcccacacct tcccatccag 300
 acagccgagc tcactccgga acttgtcatc tccaacgaca aaaggagctt ttgccactga 360

<210> 89
 15 <211> 743
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 20 <302> IGF2
 <310> NM000612

<400> 89
 25 atgggaatcc caatggggaa gtcgatgctg gtgcttctca ccttcttggc cttcgccctcg 60
 tgctgcattg ctgcttaccg cccagtgag accctgtgcg ggggggagct ggtggacacc 120
 ctccagttcg tctgtgggga ccgcggcttc tacttcagca ggcccgcaag ccgtgtgagc 180
 cgtcgcagcc gtggcatcgt tgaggagtgc tgtttccgca gctgtgacct ggccctcctg 240
 gagacgtact gtgctacccc cgccaagtcg gagaggagc tgtcgacccc tccgaccgtg 300
 cttccggaca acttccccag ataccccgtg ggcaagtctt tccaatatga cacctggaag 360
 30 cagtccaccc agcgctcgcg caggggcctg cctgcctcct tgcgtgcccg ccgggggtcac 420
 gtgctcgcca aggagctcga ggcggtcagg gagccaaac gtcacogtcc cctgattgct 480
 ctacccaccc aagacccgcg ccacgggggc gccccccag agatggccag caatcggaag 540
 tgagcaaaac tgccgcaagt ctgcagcccg gcgccaccat cctgcagcct cctcctgacc 600
 acggacgttt ccacaggtt ccacccgaa aatctctcgg ttccacgtcc ccctggggct 660
 35 tctcctgacc cagtcctcgt gcccgcctc cccgaaacag gctactctcc tcggcccccct 720
 ccacggggct gaggaagcac agc 743

<210> 90
 40 <211> 7476
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 45 <302> IGF2R
 <310> NM000876

<400> 90
 50 atggggggccg ccgcccggccg gagccccccac ctgggggcccg cgcccggccc cgcggcgag 60
 cgctctctgc tcctgctgca gctgctgctg ctgctgctg ccccggggtc cagcgaggcc 120
 caggccgccc cgttccccga gctgtgcagt tatacatggg aagctgttga taccaaaaat 180
 aatgtacttt ataaaatcaa catctgtgga agtgtggata ttgtccagtg cgggccatca 240
 agtgcgtgtt gtatgcacga cttgaagaca cgcacttatt attcagtggg tgactctgtt 300
 ttgagaagtg caaccagatc tctcctggaa ttcaacacaa cagtgcagctg tgaccagcaa 360
 55 ggcacaaatc acagagtcca gagcagcatt gccttctctg gtgggaaaac cctgggaact 420
 cctgaatttg taactgcaac agaattgtgtg cactactttg agtggaggac cactgcagcc 480
 tgcaagaaag acatatTTAA agcaataaag gaggtgccat gctatgtgtt tgatgaagag 540
 ttgaggaagc atgatctcaa tcctctgata aagcttagtg gtgcctactt ggtggatgac 600
 tccgatccgg acacttctct attcatcaat gttttagtag acatagacac actacgagac 660
 60 ccaggttcac agctgcgggc ctgtccccc ggactgccc cctgcctggg aagaggacac 720
 caggcgtttg atgttgcca gcccggggac ggactgaagc tgggtgcgca ggacaggctt 780
 gtccctgagtt acgtgagga agaggcagga aagctagact tttgtgatgg tcacagccct 840

	gcgggtgacta	ttacatttgt	ttgcccgctcg	gagcggagag	agggcaccat	tcccaaactc	900
	acagctaaat	ccaactgccg	ctatgaaatt	gagtggatta	ctgagtatgc	ctgccacaga	960
	gattacctgg	aaagtaaaac	ttgttctctg	agcggcgagc	agcaggatgt	ctccatagac	1020
5	ctcacaccac	ttgccccagag	cggagggttca	tcctatatatt	cagatggaaa	agaatatattg	1080
	tttttattga	atgtctgtgg	agaaactgaa	atacagttct	gtaataaaaa	acaagctgca	1140
	gttttgccaag	tgaaaaagag	cgatacctct	caagtcaaaag	cagcaggaag	ataccacaat	1200
	cagaccctcc	gatattcgga	tggagacctc	accttgatat	attttggagg	tgatgaatgc	1260
	agctcagggg	ttcagcggat	gagcgtcata	aactttgagt	gcaataaaac	cgcaggtaac	1320
10	gatgggaaaag	gaactcctgt	attcacaggg	gaggttgact	gcacctactt	cttcacatgg	1380
	gacacggaat	acgcctgtgt	taaggagaag	gaagacctcc	tctgcggtgc	caccgacggg	1440
	aagaagcgct	atgacctgtc	cgcgctggtc	cgccatgcag	aaccagagca	gaattgggaa	1500
	gctgtggatg	gcagtcagac	ggaaacagag	agaagcatt	ttttcattaa	tatttgtcac	1560
	agagtgtctg	aggaaggcaa	ggcacgaggg	tgtcccaggg	acgcggcagt	gtgtgcagtg	1620
	gataaaaatg	gaagtaaaaa	tctgggaaaa	tttatttctc	ctcccatgaa	agagaaaagga	1680
15	aacattcaac	tctcttattc	agatggtgat	gatttgtggtc	atggcaagaa	aattaaaact	1740
	aatatcacac	ttgtatgcaa	gccaggtgat	ctggaaaagt	caccagtgtt	gagaacttct	1800
	ggggaaggcg	gttgctttta	tgagtttgag	tggcgcacag	ctgcggcctg	tgtgctgtct	1860
	aagacagaag	gggagaactg	cacggctctt	gactcccagg	cagggttttc	ttttgactta	1920
	tcacctctca	caaagaaaaa	tgggtgcctat	aaagttgaga	caaagaagta	tgacttttat	1980
20	ataaatgtgt	gtggcccggg	gtctgtgagc	ccctgtcagc	cagactcagg	agcctgccag	2040
	gtggcaaaaa	tgatgagaa	gacttggaa	ctgggtctga	gtaatgcgaa	gctttcatat	2100
	tatgatggga	tgatccaact	gaactacaga	ggcggcacac	cctataacaa	tgaaagacac	2160
	acaccgagag	ctacgctcat	cacctttctc	tgtgatcgag	acgcgggagt	gggcttccct	2220
	gaatatcagg	aagaggataa	ctccacctac	aacttccggt	ggtacaccag	ctatgcctgc	2280
25	ccggaggagc	ccctggaatg	cgtagtgcac	gacccctcca	cgtcggagca	gtacgacctc	2340
	tccagtctgg	caaaactctg	aggtggcctt	ggagaaaact	ggtatgccat	ggacaactca	2400
	ggggaaacatg	tcacgtggag	gaaatactac	attaacgtgt	gtcggcctct	gaatccagt	2460
	ccgggctgca	accgatatgc	atcggttgc	cagatgaagt	atgaaaaaga	tcagggtctc	2520
	ttcactgaag	tggtttccat	cagtaacttg	ggaatggcaa	agaccggccc	ggtggttgag	2580
30	gacagcggca	gcctccttct	ggaatacgtg	aatgggtcgg	cctgcaccac	cagcgatggc	2640
	agacagacca	catataccac	gaggatccat	ctcgtctgct	ccaggggcag	gctgaacagc	2700
	caccccactct	tttctctcaa	ctgggagtgt	tggttcagtt	tctgtggaa	cacagaggtc	2760
	gcctgtccca	ttcagacaac	gacggataca	gaccaggctt	gctctataag	ggatcccaac	2820
	agtggatttg	tgtttaatct	taatccgcta	aacagttcgc	aaggatataa	cgtctctggc	2880
35	attgggaaga	tttttatgtt	taatgtctgc	ggcacaatgc	ctgtctgtgg	gaccatcctg	2940
	ggaaaaacctg	cttctgggtg	tgaggcagaa	acccaaactg	aagagctcaa	gaattggaag	3000
	cgagcaaggc	cagtcggaat	tgagaaaagc	ctccagctgt	ccacagaggg	cttcactact	3060
	ctgacctaca	aagggcctct	ctctgccaaa	ggtaccgctg	atgcttttat	cgtccgcttt	3120
	gtttgcaatg	atgatgttta	ctcaggggcc	ctcaaattcc	tgcatacaga	tatcgactct	3180
40	gggcaaggga	tccgaaacac	ttactttgag	tttgaaaccg	cgttggcctg	tgttccttct	3240
	ccagtggact	gccaagtcac	cgacctgggt	ggaaatgagt	acgacctgac	tggcctaagc	3300
	acagtcagga	aaccttgagc	ggctgttgac	acctctgtcg	atgggagaaa	gaggactttc	3360
	tatttgagcg	tttgcaatcc	tctcccttac	attcctggat	gccagggcag	cgcagtgggg	3420
	tcttgcttag	tgtcagaagg	caatagctgg	aatctgggtg	tgggtcagat	gagtcccaa	3480
45	gccgcggcga	atggatcttt	gagcatcatg	tatgtcaacg	gtgacaagtg	tgggaaccag	3540
	cgcttctcca	ccaggatcac	gtttgagtgt	gctcagatat	cgggctcacc	agcattttag	3600
	cttcaggatg	gttgtgagta	cgtgtttatc	tggagaactg	tggaaagcctg	tcccgttgtc	3660
	agagtgggaag	gggacaaactg	tgaggtgaaa	gacccaaggc	atggcaactt	gtatgacctg	3720
	aagcccctgg	gcctcaacga	caccatcgtg	agcgttggcg	aatacactta	ttacttccgg	3780
50	gtctgtggga	agctttcctc	agacgtctgc	cccacaagtg	acaagtccaa	ggtggtctcc	3840
	tcatgtcagg	aaaagcggga	accgcaggga	tttcacaaag	tggcaggctc	cctgactcag	3900
	aagctaactt	atgaaaaatg	cttggttaaaa	atgaacttca	cgggggggga	cacttgccat	3960
	aaggtttatc	agcgcctccac	agccatcttc	ttctactgtg	accgcggcac	ccagcggcca	4020
	gtattttctaa	aggagacttc	agattgttcc	tacttgtttg	agtggcgaac	gcagtatgcc	4080
55	tgcccacctt	tccgatctgac	tgaatgttca	ttcaaagatg	gggctggcaa	ctccttcgac	4140
	ctctcgtccc	tgtcaaggta	cagtgacaac	tgggaagcca	tacttgggac	gggggacccg	4200
	gagcactacc	tcatcaatgt	ctgcaagtct	ctggccccgc	aggctggcac	tgagcgggtg	4260
	cctccagaag	cagcccgctg	tctgctgggt	ggctccaagc	ccgtgaacct	cggcagggtc	4320
	agggacggac	ctcagtgagg	agatggcata	attgtcctga	aatacgttga	tggcgactta	4380
60	tgtccagatg	ggattcggaa	aaagtcaacc	accatccgat	tcacctgcag	cgagagccaa	4440
	gtgaactcca	ggcccatgtt	catcagcgcc	gtggaggact	gtgagtacac	ctttgcctgg	4500
	cccacagcca	cagcctgtcc	catgaagagc	aacgagcatg	atgactgcca	ggtcaccaac	4560

```

ccaagcacag gacacctgtt tgatctgagc tccttaagtg gcaggggcggg attcacagct 4620
gcttacagcg agaaggggtt gggtttacatg agcatctgtg gggagaatga aaactgccct 4680
cctggcgtgg gggcctgctt tggacagacc aggattagcg tgggcaaggc caacaagagg 4740
ctgagatacg tggaccagggt cctgcagctg gtgtacaagg atgggtcccc ttgtccctcc 4800
5 aaatccggcc tgagctataa gagtgtgatc agtttctgtg gcaggcctga ggccggggca 4860
accaataggc ccatgctcat ctccctggac aagcagacat gcactctctt cttctcctgg 4920
cacacgccgc tggcctgcga gcaagcgacc gaatgttccg tgaggaatgg aagctctatt 4980
gttgacttgt ctccctttat tcatcgcact ggtggttatg aggcttatga tgagagttag 5040
gatgatgcct ccgataccaa ccctgatttc tacatcaata tttgtcagcc actaaatccc 5100
10 atgcacgcag tgcctgtgcc tgccggagcc gctgtgtgca aagttoctat tgatgggtccc 5160
cccatagata tcggccgggt agcaggacca ccaatactca atccaatagc aaatgagatt 5220
tacttgaatt ttgaaagcag tactccttgc ttagcggaca agcatttcaa ctacacctcg 5280
ctcatcgctt ttactgttaa gagaggtgtg agcatgggaa cgcctaagct gttaaggacc 5340
agcgagtgcg actttgtgtt cgaatgggag actcctgtcg tctgtcctga tgaagttagg 5400
15 atggatggct gtaccctgac agatgagcag ctcccttaca gtttcaactt gtccagcctt 5460
tccacgagca cctttaagggt gactcgcgac tcgcgcacct acagcgttgg ggtgtgcacc 5520
tttgcagtcg ggccagaaca aggaggtgtt aaggacggag gagtctgtct gctctcaggg 5580
accaaggggg catcctttgg acggctgcaa tcaatgaaac tggattacag gcaccaggat 5640
gaagcggctg ttttaagtta cgtgaatggg gatcgttgcc ctccagaaac cgatgacggc 5700
20 gtccctctgt tcttccctt catattcaat gggaagagct acgaggagtg catcatagag 5760
agcagggcga agctgtggtg tagcacaact gcggactacg acagagacca cgagtggggc 5820
ttctgcagac actcaaacag ctaccggaca tccagcatca tatttaagtg tgatgaagat 5880
gaggacattg ggaggccaca agtcttcagt gaagtgcgtg ggtgtgatgt gacatttgag 5940
tgaaaaacaa aagtgtgtctg ccctocaaag aagtggaggt gcaaattcgt ccagaaacac 6000
25 aaaacctacg acctgcggct gctctcctct ctaccgggt cctgggtccc ggtccacaac 6060
ggagtctcgt actatataaa tctgtgccag aaaatatata aagggcccct gggctgctct 6120
gaaagggcca gcatttgcag aaggaccaca actggtgacg tccaggctct gggactcgtt 6180
cacacgcaga agctgggtgt cataggtgac aaagtgtgtg tcacgtactc caaaggttat 6240
ccgtgtggtg gaaataagac cgcatacctc gtgatagaat tgacctgtac aaagacggtg 6300
30 ggcagacctg cattcaagag gtttgatata gacagctgca ctactactt cagctgggac 6360
tcccgggctg cctgcgcctg gaagcctcag gagtgacaga tgggtgaatgg gaccatcac 6420
aaccctataa atggcaagag cttcagcctc ggagatattt attttaagct gttcagagcc 6480
tctggggaca tgaggaccaa tggggacaac tacctgtatg agatccaact ttctccatc 6540
35 acaagctcca gaaacccggc gtgctctgga gccaacatat gccaggtgaa gcccaacgat 6600
cagcacttca gtcggaaagt tggaaacctct gacaagacca agtactacct tcaagacggc 6660
gatctcgatg tcgtgtttgc ctcttctctc aagtgcggaa aggataagac caagtctgtt 6720
tcttccacca tcttcttcca ctgtgacct ctggtggagg acgggatccc cgagttcagt 6780
cacgagactg ccgactgcca gtacctcttc tcttggtaga cctcagccgt gtgtcctctg 6840
40 ggggtgggct ttgacagcga gaatcccggg gacgacgggc agatgcacaa ggggctgtca 6900
gaacggagcc aggcagtcgg cgcggtgtct agcctgctgc tgggtggcgt cacctgtctg 6960
ctgtctggccc tgttgcctta caagaaggag aggagggaaa cagtgataag taagtgacc 7020
acttgcctga ggagaagttc caacgtgtcc taacaaatac caaagggtga taaggaaaga 7080
gagacagatg agaatgaaac agagtggctg atggaagaga tccagctgcc tcctccacgg 7140
45 cagggaaagg aagggcagga gaacggccat attaccacca agtcagtga agccctcagc 7200
tccctgcatg gggatgacca ggacagttag gatgaggttc tgaccatccc agagggtgaa 7260
gttcaactcg gcaggggagc tggggcagag agctcccacc cagtgagaaa cgcacagagc 7320
aatgcccttc aggagcgtga ggacgatagg gtggggctgg tcaggggtga gaaggcagg 7380
aaaggggaagt ccagctctgc acagcagaag acagttagct ccaccaagct ggtgtccttc 7440
50 catgacgaca gcgacgagga cctcttacac atctga 7476

```

<210> 91

<211> 4104

<212> DNA

55 <213> Homo sapiens

<300>

<302> IGF1R

<310> NM000875

60

<400> 91

atgaagtctg gctccggagg aggggtcccc acctcgctgt gggggctcct gtttctctcc 60

	gccgcgtctt	cgctctggcc	gacgagtgga	gaaatctgcg	ggccaggcat	cgacatccgc	120
	aacgactatc	agcagctgaa	gcgcctggag	aactgcacgg	tgatcgaggg	ctacctccac	180
	atcctgctca	tctccaaggc	cgaggactac	cgcagctacc	gcttcccca	gctcacggtc	240
	attaccgagt	acttgctgct	gttccgagtg	gctggcctcg	agagcctcgg	agacctcttc	300
5	cccaacctca	cggctatccg	cggctggaaa	ctcttctaca	actacgccct	ggtcatcttc	360
	gagatgacca	atctcaagga	tattgggctt	tacaacctga	ggaacattac	tggggggcc	420
	atcaggattg	agaaaaatgc	tgacctctgt	tacctctcca	ctgtggactg	gtccctgac	480
	ctggatgcgg	tgtccaataa	ctacattgtg	gggaataagc	ccccaaggga	atgtggggac	540
	ctgtgtccag	ggaccatgga	ggagaagccg	atgtgtgaga	agaccaccat	caacaatgag	600
10	tacaactacc	gctgctggac	cacaaaccgc	tgccagaaaa	tgtgcccaag	cacgtgtggg	660
	aagcgggctg	gcaccgagaa	caatgagtg	tgccaccccg	agtgcctggg	cagctgcagc	720
	gcgcctgaca	acgacacggc	ctgtgtagct	tgccgccact	actactatgc	cgggtgtctgt	780
	gtgcctgcct	gcccgcacca	cacctacagg	tttgagggtc	ggcgtgtgtg	ggaccgtgac	840
	ttctgcgcga	acatcctcag	cgccgagagc	agcgactccg	aggggtttgt	gatccacgac	900
15	ggcgagtgc	tgccaggagt	cccctcgggc	ttcatccgca	acggcagcca	gagcatgtac	960
	tgcatccctt	gtgaaggctc	ttgcccgaa	gtctgtgagg	aagaaaagaa	aacaaagacc	1020
	attgattctg	ttacttctgc	tcagatgctc	caaggatgca	ccatcttcaa	gggcaatttg	1080
	ctcattaaca	tccgacgggg	gaataacatt	gcttcagagc	tggaagactt	catggggctc	1140
	atcgagggtg	tgacgggcta	cgtgaagatc	cgccattctc	atgccttggt	ctccttgtcc	1200
20	ttcctaataa	accttcgcct	catcctagga	gaggagcagc	tagaagggaa	ttactccttc	1260
	tacgtcctcg	acaaccagaa	cttgccagca	ctgtgggact	gggaccaccg	caacctgacc	1320
	atcaaagcag	ggaaaatgta	ctttgctttc	aatcccaaat	tatgtgtttc	cgaaatttac	1380
	cgcatggagg	aagtgcacgg	gactaaagg	cgccaaagca	aaggggacat	aaacaccagg	1440
	aacaacgggg	agagagcctc	ctgtgaaagt	gacgtcctgc	atttcacctc	caccaccacg	1500
25	tcgaagaatc	gcacatcat	aacctggcac	cggtagccgc	cccctgacta	caggggatctc	1560
	atcagcttca	cggtttacta	caagggaagc	ccctttaaga	atgtcacaga	gtatgatggg	1620
	caggatgcct	gcggctccaa	cagctggaac	atgggtggacg	tggaacctcc	gcccacaag	1680
	gacgtggagc	ccggcatctt	actacatggg	ctgaagccct	ggactcagta	cgccgtttac	1740
	gtcaaggctg	tgaccctcac	catgggtggg	aacgaccata	tccgtggggc	caagagtgg	1800
30	atcttgtaca	ttcgcaccaa	tgcttcagtt	ccttcatttc	ccttggacgt	tctttcagca	1860
	tcgaactcct	cttctcagtt	aatcgtgaag	tggaaccttc	cctctctgcc	caacggcaac	1920
	ctgagttact	acattgtgcg	ctggcagcgg	cgcctcagg	acggctacct	ttaccggcac	1980
	aattactgct	ccaaagacaa	aatccccatc	aggaagtatg	ccgacggcac	catcgacatt	2040
	gaggagggtca	cagagaacct	caagactgag	gtgtgtgggtg	gggagaaagg	gccttgctgc	2100
35	gcctgcccc	aaactgaagc	cgagaagcag	gccgagaagg	aggaggtga	ataccgcaaa	2160
	gtctttgaga	atttcttgca	caactccatc	ttcgtgcccc	gacctgaaag	gaagcggaga	2220
	gatgtcatgc	aagtggccaa	caccaccatg	tcagccgaa	gcaggaaacac	cacggccgca	2280
	gacacctaca	acatcaccca	cccgggaagag	ctggagacag	agtacccttt	ctttgagagc	2340
	agagtggata	acaaggagag	aactgtcatt	tctaaccttc	ggcctttcac	attgtaccgc	2400
40	atcgatatcc	acagctgcaa	ccacgaggct	gagaagctgg	gctgcagcgc	ctccaaacttc	2460
	gtctttgcaa	ggactatgcc	cgcagaagga	cagatgaca	ttcctggggc	agtgaacctg	2520
	gagccaagcg	ctgaaaactc	catcttttta	aactggccgg	aacctgagaa	tcccaattga	2580
	ttgattctaa	tgtatgaaat	aaaatacggg	tcacaagttg	aggatcagcg	agaatgtgtg	2640
	tccagacagg	aatacaggaa	gtatggagg	gccaaagctaa	accggctaaa	cccggggaac	2700
45	tacacagccc	ggattcaggc	cacatctctc	tctgggaatg	ggtcgtggac	agatcctgtg	2760
	ttcttctatg	tccaggccaa	aacaggatat	gaaaacttca	tccatctgat	catcgctctg	2820
	ccgctcgctg	tctgtttgat	cgtgggagg	ttggtgatta	tgctgtacgt	cttccataga	2880
	aagagaaata	acagcaggct	ggggaatgga	gtgctgtatg	cctctgtgaa	cccggagtac	2940
	ttcagcgctg	ctgatgtgta	cgttctgat	gagtgggagg	tggtcggga	gaagatcacc	3000
50	atgagccggg	aacttgggca	gggtcggttt	gggatggtct	atgaaggagt	tgccaagggt	3060
	gtggtgaaa	atgaacctga	aaccagagtg	gccattaaaa	cagtgaacga	ggccgcaagc	3120
	atgctgaga	ggattgagtt	tctcaacgaa	gcttctgtga	tgaaggagtt	caattgtcac	3180
	catgtggtgc	gattgtctgg	tgtggtgtcc	caaggccagc	caacactggg	catcatggaa	3240
	ctgatgacac	ggggcgatct	caaaagttat	ctccggtctc	tgaggccaga	aatggagaat	3300
55	aatccagtc	tagcacctcc	aagcctgagc	aagatgattc	agatggccgg	agagattgca	3360
	gacggcatgg	cataactcaa	cgccaataag	ttcgtccaca	gagaccttgc	tgcccggaat	3420
	tgcatggtag	ccgaagattt	cacagtcaaa	atcggagatt	ttggtatgac	gcgagatato	3480
	tatgagacag	gaattaccg	gaaaggaggc	aaagggtgc	tgcccgctgc	ctggatgtct	3540
	cctgagtc	tcaaggatgg	agtcttcacc	acttactcgg	acgtctggtc	cttcgggggtc	3600
60	gtcctctggg	agatcgccac	actggccgag	cagccctacc	agggcttgtc	caacgagcaa	3660
	gtccttcgct	tgtcatgga	ggcgccctt	ctggacaagc	cagacaactg	tcctgacatg	3720
	ctgtttgaac	tgatgcgcac	gtgctggcag	tataacccca	agatgaggcc	ttccttctctg	3780

gagatcatca gcagcatcaa agaggagatg gagcctggct tccgggaggt ctccttctac 3840
 tacagcgagg agaacaagct gcccgagccg gaggagctgg acctggagcc agagaacatg 3900
 gagagcgtcc ccctggaccc ctcggcctcc tcgtcctccc tgccactgcc cgacagacac 3960
 tcaggacaca aggccgagaa cggccccggc cctgggggtgc tggctcctccg cgccagcttc 4020
 5 gacgagagac agccttacgc ccacatgaac gggggccgca agaacgagcg ggccttgccg 4080
 ctgccccagt cttcgacctg ctga 4104

<210> 92
 10 <211> 726
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 15 <302> PDGFB
 <310> NM002608

<400> 92
 20 atgaatcgct gctggggcgct cttcctgtct ctctgctgct acctgctgtt ggtcagcgcc 60
 gagggggacc ccattcccga ggagctttat gagatgctga gtgaccactc gatccgctcc 120
 tttgatgata tccaacgcct gctgcacgga gaccccgag aggaagatgg ggccgagttg 180
 gacctgaaca tgacctgctc ccactctgga ggcgagctgg agagcttggc tcgtggaaga 240
 aggagcctgg gttccctgac cattgctgag ccggccatga tcgccgagtg caagacgcgc 300
 25 accgaggtgt tcgagatctc cgggcgcctc atagaccgca ccaacgcca cttcctggtg 360
 tggccgcccct gtgtggaggt gcagcgctgc tccggctgct gcaacaaccg caacgtgcag 420
 tgccgccccca cccaggtgca gctgcgacct gtccaggtga gaaagatcga gattgtgcgg 480
 aagaagccaa tctttaagaa ggccacgggt acgctggaag accacctggc atgcaagtgt 540
 gagacagtgg cagctgcacg gcctgtgacc cgaagcccg ggggttccca ggagcagcga 600
 gccaaaacgc cccaaactcg ggtgaccatt cggacggtgc gagtccgccc gcccccaag 660
 30 ggcaagcacc ggaaattcaa gcacacgcat gacaagacgg cactgaagga gacccttggg 720
 gcctag 726

<210> 93
 35 <211> 1512
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 40 <302> TGFbetaR1
 <310> NM004612

<400> 93
 45 atggaggcgg cggctcgtgc tccgcgtccc cggctgctcc tcctcgtgct ggcggggggcg 60
 gcggcgggcg cggcgggcgct gctcccgggg gcgacggcgt tacagtgttt ctgccacctc 120
 tgtacaaaag acaatttttac ttgtgtgaca gatgggctct gctttgtctc tgtcacagag 180
 accacagaca aagttataca caacagcatg tgtatagctg aaattgactt aattcctcga 240
 gataggccgt ttgtatgtgc accctcttca aaaactgggt ctgtgactac aacatattgc 300
 50 tgcaatcagg accattgcaa taaaatagaa cttccaacta ctgtaaagtc atcacctggc 360
 cttgggtcctg tggaaactggc agctgtcatt gctggaccag tgtgcttcgt ctgcatctca 420
 ctcatgttga tggctctatat ctgccacaac cgcactgtca ttcaccatcg agtgccaaat 480
 gaagaggacc cttcattaga tcgccctttt atttcagagg gtactacgtt gaaagactta 540
 atttatgata tgacaacgtc aggttctggc tcaggtttac cattgcttgt tcagagaaca 600
 attgcgagaa ctatttgtgt acaagaaagc attggcaaag gtcgatttgg agaagtttgg 660
 55 agaggaaagt ggcgggggaga agaagttgct gttaagatat tctcctctag agaagaactg 720
 tcgtgggttcc gtgaggcaga gatttatcaa actgtaattg tacgtcatga aaacatcctg 780
 ggatttatag cagcagacaa taaagacaat ggtacttggg ctcagctctg gttgggtgtca 840
 gattatcatg agcatggatc cctttttgat tacttaaaaca gatacacagt tactgtggaa 900
 ggaatgataa aacctgtctc gtccacggcg agcggctctg cccatcttca catggagatt 960
 60 gttggtagcc aaggaaagcc agccattgct catagagatt tgaaatcaaa gaatatcttg 1020
 gtaaagaaga atggaacttg ctgtattgca gacttaggac tggcagtaag acatgattca 1080
 gccacagata ccattgatat tgctccaaac cacagagtgg gaacaaaaag gtacatggcc 1140

5 cctgaagttc tcgatgattc cataaatatg aaacattttg aatccttcaa acgtgctgac 1200
 atctatgcaa tgggcttagt attctgggaa attgctcgac gatgttccat tgggtggaatt 1260
 catgaagatt accaactgcc ttattatgat cttgtacott ctgacccatc agttgaagaa 1320
 atgagaaaag ttgtttgtga acagaagtta aggccaaata tcccaaacag atggcagagc 1380
 tgtgaagcct tgagagtaat ggctaaaatt atgagagaat gttgggtatgc caatggagca 1440
 gctaggctta cagcattgcy gattaagaaa acattatcgc aactcagtca acaggaaggc 1500
 atcaaaatgt aa 1512

10 <210> 94
 <211> 4044
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> Flk1
 <310> AF035121

20 <400> 94
 atgcagagca aggtgctgct ggccgctcgcc ctgtggctct gcgtggagac cggggccgcc 60
 tctgtggggt tgcctagtggt ttctcttgat ctgcccaggc tcagcataca aaaagacata 120
 cttacaatta aggctaatac aactcttcaa attacttgca ggggacagag ggacttggac 180
 tggctttggc ccaataatca gagtggcagt gagcaaaggg tggaggtgac tgagtgcagc 240
 gatggcctct tctgtaagac actcacaatt ccaaaagtga tcggaaatga cactggagcc 300
 25 tacaagtgtc tctaccggga aactgacttg gcctcgggtca tttatgtcta tgttcaagat 360
 tacagatctc catttattgc ttctgttagt gaccaacatg gagtctgtga cttactgag 420
 aacaaaaaca aaactgtggt gattccatgt ctcggtcca tttcaaatct caactgttca 480
 ctttgtgcaa gatacccaga aaagagattt gttcctgatg gtaacagaat ttcttgggac 540
 agcaagaagg gctttactat tcccagctac atgatcagct atgctggcat ggtcttctgt 600
 30 gaagcaaaaa ttaatgatga aagttaccag tctattatgt acatagttgt cgttgtaggg 660
 tataggattt atgatgtggt tctgagtcog tctcatgaa ttgaactatc tgttggagaa 720
 aagcttgtct taaattgtac agcaagaact gaactaaatg tggggattga cttcaactgg 780
 gaataccctt cttcgaagca tcagcataag aaacttgtaa accgagacct aaaaaccag 840
 tctgggagtg agatgaagaa atttttgagc accttaacta tagatggtgt aaccggagt 900
 35 gaccaaggat tgtacacctg tgcagcatcc agtgggctga tgaccaagaa gaacagcaca 960
 tttgtcaggg ttcattgaaa accttttgggt gcttttggaa gtggcatgga atctctggtg 1020
 gaagccacgg tgggggagcg tgtcagaatc cctgcgaagt accctgggtta cccaccccca 1080
 gaaataaaat ggtataaaaa tgggaataccc cttgagtgca atcacacaat taaagcgggg 1140
 catgtactga cgattatgga agtgagtgaa agagacacag gaaattacac tgtcatcctt 1200
 40 accaatccca tttcaaagga gaagcagagc catgtggtct ctctggttgt gtatgtccca 1260
 cccagattg gtgagaaatc tctaattctt cctgtggatt cctaccagta cggcaccact 1320
 caaacgctga catgtacggt ctatgccatt cctccccgc atcacatoca ctggtattgg 1380
 cagttggagg aagagtgcgc caacgagccc agccaagctg tctcagtgac aaaccatac 1440
 ccttgtgaag aatggagaag tgtggaggac ttccaggag gaaataaaat tgaagttaat 1500
 45 aaaaatcaat ttgctcta at tgaaggaaaa aacaaaactg taagtaccct tgttatccaa 1560
 gcggcaaatg tgtcagcttt gtacaaatgt gaagcgggtca acaaagtogg gagaggagag 1620
 aggggtgatct ccttcacagt gaccaggggt cctgaaatta ctttgcaacc tgacatgcag 1680
 cccactgagc aggagagcgt gtcttttggg tgcactgcag acagatctac gtttgagaac 1740
 ctacatggt acaagcttgg cccacagcct ctgccaatcc atgtgggaga gttgcccaca 1800
 50 cctgtttgca agaacttgg tactctttgg aaattgaatg ccaccatggt ctctaatagc 1860
 acaaatgaca ttttgcacat ggagcttaag aatgcacct tgcaggacca aggagactat 1920
 gtctgccttg ctcaagacag gaagaccaag aaaagacatt gcgtggtoag gcagctcaca 1980
 gtccctagagc gtgtggcacc cacgatcaca ggaaacctgg agaatcagac gacaagtatt 2040
 ggggaaagca tcgaagtctc atgcacggca tctgggaatc cccctccaca gatcatgtgg 2100
 55 tttaaagata atgagaccct tgtagaagac tcaggcattg tattgaagga tgggaaccgg 2160
 aacctcacta tccgcagagt gaggaaggag gacgaaggcc tctacacctg ccaggcatgc 2220
 agtgttcttg agtggaggca ttttccataa tagaagggtgc ccaggaaaag 2280
 acgaacttgg aaatcattat tctagtaggc acggcgggtg ttgccatggt cttctggcta 2340
 cttcttgtca tcatcctacg gaccgttaag cgggccaatg gagggggaact gaagacaggc 2400
 60 tacttgtoca tgcctcatgga tccagatgaa ctcccattgg atgaacattg tgaacgactg 2460
 ccttatgatg ccagcaaatg ggaattcccc agagaccggc tgaagctagg taagcctctt 2520
 ggccgtggtg cctttggcca agtgattgaa gcagatgcct ttggaattga caagacagca 2580

```

acttgcagga cagtagcagt caaaatggtg aaagaaggag caacacacag tgagcatcga 2640
gctctcatgt ctgaactcaa gatcctcatt catattgggtc accatctcaa tgtgggtcaac 2700
cttctaggtg cctgtaccaa gccaggaggg ccactcatgg tgatttgtgga attctgcaaa 2760
tttggaaacc tgtccactta cctgaggagc aagagaaatg aatttgtccc ctacaagacc 2820
5 aaaggggcac gattccgtca agggaaagac tacgttggag caatccctgt ggatctgaaa 2880
cggcgcttgg acagcatcac cagtagccag agctcagcca gctctggatt tgtggaggag 2940
aagtccctca gtgatgtaga agaaggaggaa gctcctgaag atctgtataa ggacttctctg 3000
accttggagc atctcatctg ttacagcttc caagtggcta agggcatgga gttcttggca 3060
tcgcgaaagt gtatccacag ggacctggcg gcacgaaata tcctcttatac ggagaagaac 3120
10 gtgggttaaaa tctgtgactt tggcttggcc cgggatattt ataaagatcc agattatgtc 3180
agaaaaggag atgctcgccct ccttttgaaa tggatggccc cagaaacaat ttttgacaga 3240
gtgtacacaa tccagagtga cgtctggtct tttgggtgttt tgctgtggga aatattttcc 3300
ttaggtgctt ctccatatcc tggggtaaaag attgatgaag aattttgtag gcgattgaaa 3360
gaaggaacta gaatgagggc cctgattat actacaccag aaatgtacca gaccatgctg 3420
15 gactgctggc acggggagcc cagtcagaga cccacgtttt cagagttggt ggaacatttg 3480
ggaaatctct tgcaagctaa tgctcagcag gatggcaaag actacattgt tcttccgata 3540
tcagagactt tgagcatgga agaggattct ggactctctc tgcctacctc acctgtttcc 3600
tgtatggagg aggaggaagt atgtgacccc aaattccatt atgacaacac agcaggaatc 3660
agtcagtatc tgcagaacag taagcgaaaag agccggcctg tgagtgtaaa aacatttgaa 3720
20 gatatcccg tagaagaacc agaagtaaaa gtaatcccag atgacaacca gacggacagt 3780
ggtatggttc ttgcctcaga agagctgaaa actttggaag acagaacc aaattatctcca 3840
tcttttggtg gaatggtgcc cagcaaaagc agggagtctg tggcatctga aggctcaaac 3900
cagacaagcg gctaccagtc cggatatcac tccgatgaca cagacaccac cgtgtactcc 3960
agtgaggaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaaccgg tagcacagcc 4020
25 cagattctcc agcctgactc gggg 4044

```

<210> 95

<211> 4017

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> Flt1

<310> AF063657

<400> 95

```

atggctcagct actgggacac cgggggtcctg ctgtgcgcgc tgctcagctg tctgcttctc 60
acaggatcta gttcagggttc aaaattaaaa gatcctgaac tgagtttaaa aggcacccag 120
40 cacactatgc aagcaggcca gacactgcat ctccaatgca ggggggaagc agcccataaa 180
tggtctttgc ctgaaattggt agtaaggaa agcgaaaggc tgagcataac taaatctgcc 240
tgtggaagaa atggcaaaaca attctgaagt attttaaact tgaacacagc tcaagcaaac 300
cacactggct tctacagctg caaatatcta gctgtaccta cttcaaagaa gaaggaaaca 360
gaatctgcaa tctatatatt tattagtgat acaggtagac ctttcgtaga gatgtacagt 420
45 gaaatccccg aaattatata catgactgaa ggaaggagc tcgtcattcc ctgccgggtt 480
acgtcaccta acatcactgt tactttaaaa aagtttccac ttgacacttt gatccctgat 540
ggaaaaacgca taatctggga cagtagaaag ggcttcatca tatcaaagtc aacgtacaaa 600
gaaatagggc ttctgacctg tgaagcaaca gtcaatgggc atttgtataa gacaaactat 660
ctcacacatc gacaaaccaa tacaatcata gatgtccaaa taagcacacc acgccagtc 720
50 aaattactta gaggccatac tcttgtcttc aattgtactg ctaccactcc cttgaacacg 780
agagttcaaa tgacctggag ttacctgat gaaaaaaata agagagcttc cgttaaggcga 840
cgaattgacc aaagcaattc ccatgccaac atattctaca gtgttcttac tattgacaaa 900
atgcagaaca aagacaaagg actttatact tgtcgtgtaa ggagtggacc atcattcaaa 960
55 tctgttaaca cctcagtgca tatatatgat aaagcattca tcaactgtgaa acatcgaaaa 1020
cagcaggtgc ttgaaaccgt agctggcaag cggctttacc ggctctctat gaaagtgaag 1080
gcatttccct cgccggaagt tgtatggtta aaagatgggt tacctgcgac tgagaaatct 1140
gctcgctatt tgactcgtgg ctactcgtta attatcaagg acgttaactga agaggatgca 1200
gggaattata caatcttgct gagcataaaa cagtcaaatt tgtttaaaaa cctcactgcc 1260
60 actctaattg tcaatgtgaa accccagatt tacgaaaagg ccgtgtcatc gtttccagac 1320
ccggctctct acccactggg cagcagacaa atcctgactt gtaccgcata tggatatccct 1380
caacctacaa tcaagtgggt ctggcaccoc tgtaaccata atcattccga agcaaggtgt 1440
gacttttgtt ccaataatga agagtccctt atcctggatg ctgacagcaa catgggaaac 1500

```

	agaattgaga	gcatcactca	gcgcattggca	ataatagaag	gaaagaataa	gatggctagc	1560
	accttgggtg	tggctgactc	tagaatttct	ggaatctaca	tttgcatagc	ttccaataaa	1620
	gttgggactg	tgggaagaaa	cataagcttt	tatatcacag	atgtgccaaa	tgggtttcat	1680
	gttaacttgg	aaaaaatgcc	gacggaagga	gaggacctga	aactgtcttg	cacagttaac	1740
5	aagttcttat	acagagacgt	tacttggatt	ttactgcgga	cagttaataa	cagaacaatg	1800
	cactacagta	ttagcaagca	aaaaatgggc	atcactaagg	agcactccat	cactcttaat	1860
	cttaccatca	tgaatgtttc	cctgcaagat	tcaggcacct	atgcctgcag	agccaggaat	1920
	gtatacacag	gggaagaaat	cctccagaag	aaagaaatta	caatcagaga	tcaggaagca	1980
	ccatacctcc	tgcgaaacct	cagtgatcac	acagtggcca	tcagcagttc	caccacttta	2040
10	gactgtcatg	ctaattggtgt	ccccgagcct	cagatcactt	ggtttaaaaa	caaccacaaa	2100
	atacaacaag	agcctggaat	tatttttagga	ccaggaagca	gcacgctggt	tattgaaaga	2160
	gtcacagaag	aggatgaagg	tgtctatcac	tgcaaagcca	ccaaccagaa	gggctctgtg	2220
	gaaagtccag	catacctcac	tgttcaagga	acctcggaca	agtctaatac	ggagctgac	2280
	actctaaca	gcacctgtgt	ggctgcgact	ctcttctggc	tcctatatac	cctctttatc	2340
15	cgaaaaatga	aaaggtcttc	ttctgaaata	aagactgact	acctatcaat	tataatggac	2400
	ccagatgaag	ttcctttgga	tgagcagtgt	gagcggctcc	cttatgatgc	cagcaagtgg	2460
	gagtttggcc	gggagagact	taaactgggc	aaatcacttg	gaagaggggc	ttttggaaaa	2520
	gtggttcaag	catcagcatt	tggcatttaag	aaatcaccta	cgtgccggac	tgtggctgtg	2580
	aaaatgctga	aagagggggc	cacggccagc	gagtacaaag	ctctgatgac	tgagctaaaa	2640
20	atcttgaccc	acattggcca	ccatctgaac	gtggttaacc	tgctggggagc	ctgcaccaag	2700
	caaggagggc	ctctgatggg	gattgttgaa	tactgcaaat	atggaaatct	ctccaactac	2760
	ctcaagagca	aacgtgactt	attttttctc	aacaaggatg	cagcactaca	catggagcct	2820
	aagaaagaaa	aatggagacc	aggcctggaa	caaggcaaga	aaccaagact	agatagcgtc	2880
	accagcagcg	aaagctttgc	gagctccggc	tttcaggaag	ataaaagtct	gagtgatgtt	2940
25	gaggaagagg	aggattctga	cgtttcttac	aaggagccca	tcactatgga	agatctgatt	3000
	tcttacagtt	ttcaagtggc	cagaggcatg	gagttcctgt	cttcacagaa	gtgcattcat	3060
	cgggacctgg	cagcgagaaa	cattctttta	tctgagaaca	acgtgggtgaa	gatttgtgat	3120
	tttggccttg	cccgggatat	ttataagaac	cccgattatg	tgagaaaagg	agatactcga	3180
	cttctcttga	aatggatggc	tcctgaatct	atctttgaca	aaatctacag	caccaagagc	3240
30	gacgtgtggt	cttacggagt	attgctgtgg	gaaatcttct	ccttaggtgg	gtctccatac	3300
	ccaggagtac	aatggatga	ggacttttgc	agtcgcctga	gggaaggcat	gaggatgaga	3360
	gctcctgagt	actctactcc	tgaaatctat	cagatcatgc	tggactgctg	gcacagagac	3420
	ccaaaagaaa	ggccaagatt	tgcaagaact	gtggaaaaac	taggtgattt	gcttcaagca	3480
	aatgtacaac	aggatggtaa	agactacatc	ccaatcaatg	ccatactgac	aggaaatagt	3540
35	gggtttacat	actcaactcc	tgcttctctc	gaggacttct	tcaaggaaaag	tatttcagct	3600
	ccgaagttaa	attcaggaag	ctctgatgat	gtcagatatg	taaatgcttt	caagtccatg	3660
	agcctggaaa	gaatcaaaac	ctttgaagaa	cttttaccga	atgccacctc	catgtttgat	3720
	gactaaccag	gcgacgcag	cactctgttg	gcctctccca	tgctgaagcg	cttcacctgg	3780
	actgacagca	aacccaaggc	ctcgctcaag	attgacttga	gagtaaccag	taaaagtaag	3840
40	gagtcggggc	tgtctgatgt	cagcaggccc	agtttctgcc	attccagctg	tgggcacgtc	3900
	agcgaaggca	agcgcaggtt	cacctacgac	cacgctgagc	tggaaaggaa	aatcgcggtg	3960
	tgctccccgc	ccccagacta	caactcggtg	gtcctgtact	ccacccacc	catctag	4017
45	<210> 96						
	<211> 3897						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
50	<300>						
	<302> Flt4						
	<310> XM003852						
	<400> 96						
55	atgcagcggg	gcgcgcgcgt	gtgcctgcga	ctgtggctct	gcctgggact	cctggacggc	60
	ctgggtgagt	gctactccat	gacccccccg	accttgaaca	tcacggagga	gtcacacgtc	120
	atcgacaccg	gtgacagcct	gtccatctcc	tgacggggac	agcaccacct	cgagtgggct	180
	tggccaggag	ctcagaggac	ccagaccacc	ggagacaagg	acagcgagga	cacgggggtg	240
	gtgcgagact	gcgagggcac	agacgccagg	ccctactgca	agggtgtgct	gctgcacgag	300
60	gtacatgcca	acgacacagg	cagctacgtc	tgctactaca	agtacatcaa	ggcacgcac	360
	gagggcacca	cggccgccag	ctcctacgtg	ttcgtgagag	actttgagca	gccattcatc	420
	aacaagcctg	acacgctctt	ggtcaacagg	aaggacgcc	tgtgggtgcc	ctgtctggtg	480

	tccatccccg	gcctcaatgt	cacgctgccc	tcgcaaagct	cggtgctgtg	gccagacggg	540
	caggaggttg	tgtgggatga	cggcgggggc	atgctcgtgt	ccacgccact	gctgcacgat	600
	gccctgtacc	tgcagtgcga	gaccacctgg	ggagaccagg	acttcctttc	caaccccttc	660
	ctggtgcaca	tcacaggcaa	cgagctctat	gacatccagc	tgttgcccag	gaagtcgctg	720
5	gagctgctgg	tagggagaa	gctggtcctg	aactgcaccg	tgtgggctga	gtttaactca	780
	ggtgtcacct	ttgactggga	ctaccacagg	aagcaggcag	agcggggtaa	gtgggtgccc	840
	gagcgacgct	cccagcagac	ccacacagaa	ctctccagca	tcctgaccat	ccacaacgtc	900
	agccagcacg	acctgggctc	gtatgtgtgc	aaggccaaca	acggcatcca	gcgatttcgg	960
	gagagcaccg	aggtcattgt	gcatgaaaat	cccttcatca	gcgtcgagtg	gctcaaagga	1020
10	cccatcctgg	aggccacggc	aggagacgag	ctggtgaagc	tgcccgtgaa	gctggcagcg	1080
	tacccccgc	ccgagttcca	gtggtacaag	gatggaaaag	cactgtccgg	gcgccacagt	1140
	ccacatgccc	tgggtgctcaa	ggaggtgaca	gaggccagca	caggcaccta	cacctcgcc	1200
	ctgtggaact	ccgctgctgg	cctgaggcgc	aacatcagcc	tggagctggg	ggtgaatgtg	1260
	cccccccaga	tacatgagaa	ggaggcctcc	tccccagca	tctactcgcg	tcacagccgc	1320
15	caggccctca	cctgcacggc	ctacgggggtg	cccctgcctc	tcagcatcca	gtggcactgg	1380
	cggccctgga	cacctcgcaa	gatgtttgcc	cagcgtagtc	tccggcgcg	gcagcagcaa	1440
	gacctcatgc	cacagtgcgc	tgactggagg	gcggtgaccg	cgcaggatgc	cgtgaacccc	1500
	atcgagagcc	tggacacctg	gaccgagttt	gtggagggaa	agaataagac	tgtgagcaag	1560
	ctggtgatcc	agaatgccaa	cgtgtctgcc	atgtacaagt	gtgtgggtctc	caacaagggtg	1620
20	ggccaggatg	agcggctcat	ctaacttctat	gtgaccacca	tcccgcacgg	cttcaccatc	1680
	gaatccaagc	catccgagga	gctactagag	ggccagccgg	tgctcctgag	ctgccaaagcc	1740
	gacagctaca	agtagcagca	tctgcgctgg	taccgcctca	acctgtccac	gctgcacgat	1800
	gocgacggga	acccgcttct	gctcgactgc	aagaacgtgc	atctgttcgc	cacctctctg	1860
	gocgcccagc	tggaggaggt	ggcacctggg	gcgcgccacg	ccacgctcag	cctgagtatc	1920
25	ccccgcgtcg	cgcccagagca	cgagggccac	tatgtgtgcg	aagtgaaga	cgggcgcagc	1980
	catgacaagc	actgccacaa	gaagtacctg	tcgggtgcagg	ccctggaagc	ccctcggtcc	2040
	acgcagaact	tgaccgacct	cctgggtgaac	gtgagcgact	cgtcgagatg	gcagtgcttg	2100
	gtggccggag	cgcacgcgcc	cagcatcgtg	tggtagaaag	acgagaggct	gctggaggaa	2160
	aagtctggag	tgcacttgcc	ggactccaac	cagaagctga	gcatccagcg	cgtgcgcgag	2220
30	gaggatgcgg	gacgctatct	gtgcagcgtg	tgcaacgcc	agggtgcgt	caactcctcc	2280
	gccagcgtgg	ccgtggaagg	ctccgaggat	aagggcagca	tggagatcgt	gatcctgtc	2340
	ggtaccggcg	tcacgctgt	cttcttctgg	gtcctcctcc	tcctcatctt	ctgtaacatg	2400
	aggaggccgg	cccacgcaga	catcaagacg	ggctacctgt	ccatcatcat	ggaccccggg	2460
	gaggtgcctc	tggaggagca	atgccaatac	ctgtcctacg	atgccagcca	gtgggaattc	2520
35	ccccgagagc	ggctgcacct	ggggagagtg	ctcggctacg	gcgccttcgg	gaagggtggtg	2580
	gaagcctccg	ctttcggcat	ccacaagggc	agcagctgtg	acaccgtggc	cgtgaaaatg	2640
	ctgaaagagg	gcgccacggc	cagcgagcag	cgcgcgctga	tgtcgagact	caagatcctc	2700
	attcacatcg	gcaaccacct	caacgtggtc	aacctcctcg	gggcgtgcac	caagccgcag	2760
	ggccccctca	tgggtgatcg	ggagtctctg	aagtacggca	acctctccaa	cttcctgctc	2820
40	gccaaagcgg	acgccttcag	cccctgcgcg	gagaagtctc	ccgagcagcg	cggacgcttc	2880
	cgcgccatgg	tggagctcgc	caggctggat	cggaggcggc	cggggagcag	cgacagggtc	2940
	ctcttcgcgc	ggttctcgaa	gaccgagggc	ggagcgaggc	gggcttctcc	agaccaagaa	3000
	gctgaggacc	tgtggctgag	cccgtgacc	atggaagatc	ttgtctgcta	cagcttccag	3060
	gtggccagag	ggatggagtt	cctggcttcc	cgaaagtgca	tcacagaga	cctggctgct	3120
45	cggaacatcc	tgtgtcggga	aagcgacgtg	gtgaagatct	gtgacttttg	ccttgcccgg	3180
	gacatctaca	aagacccoga	ctaactccgc	aagggcagtg	cccggctgcc	cctgaagtgg	3240
	atggcccctg	aaagcatctt	cgacaaggtg	tacaccacgc	agagtgcagt	gtggtccttt	3300
	gggggtgcttc	tctgggagat	cttctctctg	ggggcctccc	cgtaccctgg	ggtgcagatc	3360
	aatgaggagt	tctgccagcg	gctgagagac	ggcacaagga	tgagggcccc	ggagctggcc	3420
50	actcccgcca	tacgccgat	catgctgaac	tgtgtgtccg	gagaccccaa	ggcgagacct	3480
	gcattctcgg	agctggtgga	gatcctgggg	gacctgctcc	agggcagggg	cctgcaagag	3540
	gaagaggagg	tctgcatggc	cccgcgacg	tctcagagct	cagaagaggg	cagcttctcg	3600
	caggtgtcca	ccatggccct	acacatcgcc	caggctgacg	ctgaggacag	cccgccaagc	3660
	ctgcagcgcc	acagcctggc	cgccagggtat	tacaactggg	tgtcctttcc	cgggtgcctg	3720
55	gccagagggg	ctgagaccgg	tggttcctcc	aggatgaaga	catttgagga	attccccatg	3780
	accccaacga	cctacaaagg	ctctgtggac	aaccagacag	acagtgggat	ggtgctggcc	3840
	tcggaggagt	ttgagcagat	agagagcagg	catagacaag	aaagcggctt	caggtag	3897

60 <210> 97
 <211> 4071
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> KDR

5 <310> AF063658

<400> 97

atggagagca	aggtgctgct	ggccgctgcc	ctgtggctct	gcgtggagac	ccggggccgcc	60
tctgtgggtt	tgcctagtgt	ttctcttgat	ctgcccaggc	tcagcataca	aaaagacata	120
10 cttacaatta	aggctaatac	aactcttcaa	attacttgca	ggggacagag	ggacttggac	180
tggctttggc	ccaataatca	gagtggcagt	gagcaaaggg	tggaggtgac	tgagtgcagc	240
gatggcctct	tctgtaagac	actcacaatt	ccaaaagtga	tcggaaatga	caactggagcc	300
tacaagtgtc	tctaccggga	aactgacttg	gcctcgggtc	tttatgtcta	tgttcaagat	360
tacagatctc	cattttattgc	ttctgttagt	gaccaacatg	gagtcgtgta	cattactgag	420
15 aacaaaaaca	aaactgtggt	gattccatgt	ctcgggtcca	tttcaaatct	caacgtgtca	480
ctttgtgcaa	gatacccaga	aaagagattt	gttcctgatg	gtaacagaat	ttcctgggac	540
agcaagaagg	gctttactat	tcccagctac	atgatcagct	atgctggcat	ggctctctgt	600
gaagcaaaaa	ttaatgatga	aagttaaccag	tctattatgt	acatagttgt	cgttgtaggg	660
tataggattt	atgatgtggt	tctgagtcog	tctcatggaa	ttgaactatc	tggttgagaa	720
20 aagcttgtct	ttaattgtac	agcaagaact	gaactaaatg	tggggattga	cttcaactgg	780
gaataccctt	cttcgaagca	tcagcataag	aaacttgtaa	accgagacct	aaaaaccag	840
tctgggagtg	agatgaagaa	atttttgagc	accttaacta	tagatggtgt	aaccggagt	900
gaccaaggat	tgtacacctg	tgcagcatcc	agtgggctga	tgaccaagaa	gaacagcaca	960
tttgtcaggg	tccatgaaaa	accttttggt	gcttttgtaa	gtggcatgga	atctctggtg	1020
25 gaagccacgg	tgggggagcg	tgtcagaatc	cctgcgaagt	accttggtta	cccccccca	1080
gaaataaaa	ggtataaaaa	tggaataccc	cttgagtcca	atcacacaat	taaagcgggg	1140
catgtactga	cgattatgga	agtgagtga	agagacacag	gaaattacac	tgctatcctt	1200
accaatccca	tttcaaagga	gaagcagagc	catgtggtct	ctctggttgt	gtatgtccca	1260
cccagatttg	gtgagaaatc	tctaattctc	cctgtggatt	cctaccagta	cggcaccact	1320
30 caaacgctga	catgtacggt	ctatgccatt	cctccccgc	atcacatcca	ctggtatttg	1380
cagttggagg	aagagtgcgc	caacgagccc	agccaagctg	tctcagtgc	aaaccatac	1440
ccttgtagag	aattggagaag	tgtggaggag	ttccagggag	gaaataaaa	tgaagtta	1500
aaaaatcaat	ttgctcta	tgaaggaaaa	aacaaaaactg	taagtacct	tggtatccaa	1560
gcggcaaatg	tgtcagcttt	gtacaaatgt	gaagcgggtc	acaaagtcgg	gagaggagag	1620
35 aggggtgatc	ccttccacgt	gaccaggggt	cctgaaatta	ctttgcaacc	tgacatgcag	1680
cccactgagc	aggagagcgt	gtctttgtgg	tgactgcag	acagatctac	gtttgagaac	1740
ctcatctggt	acaagcttgg	cccacagcct	ctgccaatcc	atgtgggaga	gttgcccaca	1800
cctgtttgca	agaacttgga	tactctttgg	aaattgaa	ccaccatggt	ctctaatagc	1860
40 acaaatgaca	ttttgatcat	ggagcttaag	aatgcacct	tgaggacca	aggagactat	1920
gtctgccttg	ctcaagacag	gaagaccaag	aaaagacatt	gcgtggtcag	gcagctcaca	1980
gtcctagagc	gtgtggcacc	cacgatcaca	ggaaacctgg	agaatcagac	gacaagtatt	2040
ggggaagaca	tcgaagtctc	atgcacggca	tctgggaatc	cccctccaca	gatcatgtgg	2100
tttaagata	atcagaccct	tgtagaagac	tcaggcattg	tattgaagga	tgggaaacgg	2160
45 aacctcacta	tccgcagagt	gaggaaggag	gacgaaggcc	tctacacctg	ccaggcatgc	2220
agtgttcttg	gctgtgcaaa	agtggaggca	tttttcataa	tagaaggtgc	ccaggaaaag	2280
acgaacttgg	aaatcattat	tctagttagc	acggcgggtg	ttgccatggt	cttctggcta	2340
cttcttgtca	tcacctctacg	gaccgttaag	cgggccaatg	gaggggaact	gaagacaggc	2400
tacttgtcca	tcgtcatgga	tccagatgaa	ctcccattgg	atgaacattg	tgaacgactg	2460
50 ccttatgatg	ccagcaaatg	ggaattcccc	agagaccggc	tgaagctagg	taagcctctt	2520
ggcgtggtg	cctttggcca	agtgattgaa	gcagatgcct	ttggaattga	caagacagca	2580
acttgagga	cagtagcagt	caaatggtg	aaagaaggag	caacacacag	tgagcatcga	2640
gctctcatgt	ctgaactcaa	gatcctcatt	catattgggtc	accatctcaa	tgtggtcaac	2700
cttctaggtg	cctgtaccaa	gccaggaggc	ccactcatgg	tgattgtgga	attctgcaaa	2760
55 tttggaaacc	tgctccactta	cctgaggagc	aagagaaatg	aatttgtccc	ctacaagacc	2820
aaaggggcac	gattccgtca	agggaaagac	tacgttggag	caatccctgt	ggatctgaaa	2880
cggcgcttgg	acagcatcac	cagttagccag	agctcagcca	gctctggatt	tgtagggag	2940
aagtccttca	gtgatgtaga	agaagaggaa	gctcctgaag	atctgtataa	ggacttctctg	3000
60 accctggagc	atctcatctg	ttacagcttc	caagtggcta	agggcatgga	gttcttggca	3060
tcgcgaaagt	gtatccacag	ggacttggcg	gcacgaaata	tcctcttatc	ggagaagaac	3120
gtggttaaaa	tctgtgactt	tggcttggcc	cgggatattt	ataaagatcc	agattatgtc	3180
agaaaaggag	atgctcgcct	cccttgaaa	tggatggccc	cagaaacaat	ttttgacaga	3240
gtgtacacaa	tccagagtga	cgtctggtct	tttgggtgtt	tgctgtggga	aatattttcc	3300

```

5   ttagggtgctt ctccatatcc tggggtaaag attgatgaag aatttttgtag gcgattgaaa 3360
    gaaggaacta gaatgagggc ccctgattat actacaccag aaatgtacca gaccatgctg 3420
    gactgctggc acggggagcc cagtcagaga cccacgtttt cagagtttgtt ggaacatttg 3480
    ggaaatctct tgcaagctaa tgctcagcag gatggcaaag actacattgt tcttccgata 3540
    tcagagactt tgagcatgga agaggattct ggactctctc tgcctacctc acctgtttcc 3600
    tgtatggagg aggaggaagt atgtgacccc aaatttccatt atgacaacac agcaggaatc 3660
    agtcagtatc tgcagaacag taagcgaaaag agccggcctg tgagtgtaaa aacatttgaa 3720
    gatatcccgt tagaagaacc agaagtaaaa gtaatcccag atgacaacca gacggacagt 3780
    ggtatgggtt ttgcctcaga agagctgaaa acttttgaag acagaaccaa attatctcca 3840
10  tcttttgggtg gaatgggtgcc cagcaaaaagc agggagtcctg tggcatctga aggctcaaac 3900
    cagacaagcg gctaccagtc cggatatcac tccgatgaca cagacaccac cgtgtactcc 3960
    agtgaggaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaaccgg tagcacagcg 4020
    cagattctcc agcctgactc ggggaccaca ctgagctctc ctctgttta a 4071

```

```

15  <210> 98
    <211> 1410
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

```

```

20  <300>
    <302> MMP1
    <310> M13509

```

```

25  <400> 98
    atgcacagct ttctccact gctgctgctg ctgttctggg gtgtgggtgtc tcacagcttc 60
    ccagcgactc tagaaacaca agagcaagat gtggacttag tccagaaata cctggaaaaa 120
    tactacaacc tgaagaatga tgggaggcaa gttgaaaagc ggagaaatag tggcccagtg 180
    gttgaaaaat tgaagcaaat gcaggaattc tttgggctga aagtgactgg gaaaccagat 240
30  gctgaaaccc tgaagggtgat gaagcagccc agatgtggag tgcctgatgt ggctcagttt 300
    gtccctcactg agggaaaacc tcgctgggag caaacacatc tgagggtacag gattgaaaat 360
    tacacggccag atttgccaag agcagatgtg gaccatgcca ttgagaaagc cttccaactc 420
    tggagtaatg tcacacctct gacattcacc aaggctctctg aggggtcaagc agacatcatg 480
    atatcttttg tcaggggaga tcatcgggac aactctcctt ttgatggacc tggaggaaat 540
35  cttgctcatg cttttcaacc agggcccagg attggagggg atgctcattt tgatgaagat 600
    gaaaggtgga ccaacaattt cagagagtac aacttacatc gtgttgcggc tcatgaactc 660
    ggccattctc ttggactctc ccattctact gatatcgggg ctttgatgta ccctagctac 720
    accttcagtg gtgatgttca gctagctcag gatgacattg atggcatoca agccatata 780
    ggacgttccc aaaatcctgt ccagcccacg ggcccacaaa ccccaaaaagc gtgtgacagt 840
40  aagctaacct ttgatgctat aactacgatt cggggagaag tgatgttctt taaagacaga 900
    ttctacatgc gcacaaatcc cttctacccg gaagttgagc tcaatttcat ttctgttttc 960
    tggccacaac tgccaaatgg gcttgaagct gcttacgaat ttgcccagag agatgaagtc 1020
    cgggtttttc aagcgaataa gtactgggct gttcagggac agaattgtgt acacggatac 1080
    cccaaggaca tctacagctc ctttggcttc cctagaactg tgaagcatac cgatgctgct 1140
45  ctttctgagg aaaacactgg aaaaacctac ttctttgttg ctaacaaata ctggaggtat 1200
    gatgaatata aacgatctat ggatccaagt tatcccaaaa tgatagcaca tgactttcct 1260
    ggaattggcc acaaagttga tgcagttttc atgaaagatg gattttttct tttctttcat 1320
    ggaacaagac aatacaaat tgcactctaa acgaagagaa ttttgactct ccagaaagct 1380
    aatagctggt tcaactgcag gaaaaattga 1410

```

```

55  <210> 99
    <211> 1743
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

```

```

    <300>
    <302> MMP10
    <310> XM006269

```

```

60  <400> 99
    aaagaaggta agggcagtg gaatgatgca tcttgcattc cttgtgctgt tgtgtctgcc 60

```

```

    agtctgctct gcctatcctc tgagtggggc agcaaaagag gaggactcca acaaggatct 120
    tgcccagcaa tacctagaaa agtactacaa cctcgaaaag gatgtgaaac agtttagaag 180
    aaaggacagt aatctcattg ttaaaaaaat ccaaggaatg cagaagttcc ttgggttgga 240
    ggtgacaggg aagctagaca ctgacactct ggaggtgatg cgcaagccca ggtgtggagt 300
5    tctgacggtt ggtcacttca gctcctttcc ttggcatgcc aagtggagga aaaccacct 360
    tacatacagg atttgtgaatt atacaccaga ttggccaaga gatgctgttg attctgccat 420
    tgagaaagct ctgaaagtct gggaagaggt gactccactc acattctcca ggctgtatga 480
    aggagagggt gatataatga tctcttttgc agttaaagaa catggagact ttactctttt 540
    tgatggccca ggacacagtt tggctcatgc ctaccacact ggacctgggc tttatggaga 600
10    tattcacttt gatgatgatg aaaaatggac agaagatgca tcaggacca atttattcct 660
    cgttgctgct catgaacttg gccactccct ggggctcttt cactcagcca acactgaagc 720
    tttgatgtac ccactctaca actcattcac agagctcgcc cagttccgcc tttcgcaaga 780
    tgatgtgaat ggcattcagt ctctctacgg acctccccct gcctctactg aggaaccctt 840
    ggtgcccaca aaatctgttc ctctgggagc tgagatgcca gccagtggtg atcctgcttt 900
15    gtccctogag gccatcagca ctctgagggg agaatatctg ttctttaaag acagatattt 960
    ttggcgaaag tcccactgga accctgaacc tgaatttcct ttgatctctg cattttggcc 1020
    ctctcttcca tcatatttgg atgctgcata tgaagttaac agcagggaca ccgtttttat 1080
    ttttaaagga aatgagttct gggccatcag aggaaatgag gtacaagcag gttatccaag 1140
    aggcattccat accctgggtt ttctccaac cataaggaaa attgatgcag ctgtttctga 1200
20    caagggaaaag aagaaaacat acttctttgc agcggacaaa tactggagat ttgatgaaaa 1260
    tagccagtcg atggagcaag gcttccctag actaatagct gatgactttc caggagttag 1320
    gctaagggtt gatgctgtat tacaggcatt tggatttttc tacttcttca gtggatcatc 1380
    acagtttgag tttgaccca atgccaggat ggtgacacac atattaaaga gtaacagctg 1440
    gttacattgc taggcgagat agggggaaga cagatatggg tgtttttaat aaatctaata 1500
25    attattcate taatgtatta tgagccaaaa tgggttaattt ttctgtcatg ttctgtgact 1560
    gaagaagatg agccttgcat atatctgcag gtgtcatgaa gaatgtttct ggaattcttc 1620
    acttgctttt gaattgcact gaacagaatt aagaaatact catgtgcaat aggtgagaga 1680
    atgtattttt atagatgtgt tattacttcc tcaataaaaa gttttatttt gggcctgttc 1740
30    ctt
    <210> 100
    <211> 1467
    <212> DNA
35    <213> Homo sapiens
    <300>
    <302> MMP11
    <310> XM009873
40    <400> 100
    atggctccgg ccgcctggct ccgcagcgcg gccgcgcgcg cctcctcgcc cccgatgctg 60
    ctgctgctgc tccagccgcc gccgctgctg gcccgggctc tgccgccgga cggccaccac 120
    ctccatgcgg agaggagggg gccacagccc tggcatgcag cctgcccag cctcaggcc tccccgctgt 240
    cctgcccctg ccacgcagga agccccccgg cctgcccagca gcctcaggcc tccccgctgt 300
    ggcgtgcccg acccatctga tgggctgagt gccgcgaacc gacagaagag gttcgtgctt 360
    tctggcgggg gctgggagaa gacggacctc acctacagga tccttcgggt cccatggcag 420
    ttggtgcagg agcaggtgcg gcagacgatg gcagaggccc taaaggatat gagcgatgtg 480
    acgcccactca cttttactga ggtgcacgag ggccgtgctg acatcatgat cgacttcgcc 540
    aggtactggc atggggacga cctgccgttt gatgggcctg ggggcatcct ggcccatgcc 600
    ttcttccccca agactcaccg agaaggggat gtcacttctg actatgatga gacctggact 660
    atcggggatg accaggcac agacctgctg cagggtggcag cccatgaatt tggccacgtg 720
    ctggggctgc agcacacaac agcagccaag gccctgatgt ccgcttcta cactttctgc 780
    taccactga gtctcagccc agatgactgc aggggcgttc aacacctata tggccagccc 840
55    tggcccactg tcacctccag gaccccagcc ctgggccccc aggtgaggat agacaccaat
    gagattgcac cgttgaggcc agacgcccc ccagatgcct gtgaggcctc ctttgacgcg 900
    gtctccacca tccgaggcga gctcttttcc ttcaaagcgg gctttgtgtg gccactggca gggactgcc 1020
    gggggccagc tgcagcccg ctaccagca ttggcctctc gccactggca gggactgcc 1080
    agccctgtgg acgtgcctt cgaggatgcc cagggccaca tttggttctt ccaaggtgct
60    cagtactggg tgtacgacgg tgaaaagcca gtccctgggc ccgcacccct caccgagctg 1140
    ggccctggtg ggttcccggt ccatgctgcc ttggtctggg gtcccagaaa gaacaagatc 1200
    tacttcttcc gaggcagga ctactggcgt ttccacccca gcaccggcg tgtagacagt 1260

```


cccgtgcccc gcagggccac tgactggaga ggggtgccct ctgagatcga cgctgccttc 1320
 caggatgctg atggctatgc ctacttcctg cgcgcccgcc tctactggaa gtttgaccct 1380
 gtgaaggtga aggctctgga aggttcccc cgtctcgtgg gtcttgactt ctttggctgt 1440
 gccgagcctg ccaacacttt cctctga 1467
 5
 <210> 101
 <211> 1653
 <212> DNA
 10 <213> Homo sapiens
 <300>
 <302> MMP12
 <310> XM006272
 15
 <400> 101
 atgaagtttc ttctaatact gctcctgcag gccactgctt ctggagctct tcccctgaac 60
 agctctacaa gcctggaaaa aaataatgtg ctatttggtg agagatactt agaaaaattt 120
 tatggccttg agataaacia acttccagtg acaaaaatga aatatagtgg aaacttaattg 180
 20 aaggaaaaaa tccaagaaat gcagcacttc ttgggtctga aagtgaccgg gcaactggac 240
 acatctaccc tggagatgat gcacgcacct cgatgtggag tccccgatgt ccatcatttc 300
 agggaaatgc cagggggggcc cgtatggagg aaacattata tcacctacag aatcaataat 360
 tacacacctg acatgaaccg tgaggatgtt gactacgcaa tccggaaagc tttccaagta 420
 tggagtaatg ttaccccctt gaaattcagc aagattaaca caggcatggc tgacattttg 480
 25 gtggtttttg cccgtggagc tcatggagac ttccatgctt ttgatggcaa aggtggaatc 540
 ctageccatg cttttggacc tggatctggc attggagggg atgcacattt cgatgaggac 600
 gaattctgga ctacacattc aggagnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 660
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 720
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 780
 30 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 840
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 900
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnngagag gatccaaagg ccgtaattgt cccacacctac 960
 aaatatgttg acatcaacac atttcgcctc tctgctgatg acatacgtgg cattcagtc 1020
 ctgtatggag acccaaaaga gaaccaacgc ttgcaaatc ctgacaattc agraccagct 1080
 35 ctctgtgacc ccaatttgag ttttgatgct gtcactaccg tgggaaataa gatctttttc 1140
 ttcaaagaca ggttcttctg gctgaaggtt tctgagagac caaagaccag tgtaattta 1200
 atttcttctc tatggccaac cttgccatct ggcattgaag ctgcttatga aattgaagcc 1260
 agaaatcaag tttttctttt taaagatgac aaatactggg taattagcaa ttttaagacca 1320
 gagccaaatt atcccaagag catacattct tttggttttc ctaactttgt gaaaaaaatt 1380
 40 gatgcagctg tttttaaccc acgtttttat aggacctact tctttgtaga taaccagtat 1440
 tggaggatg atgaaaggag acagatgatg gacctgggtt atcccaaact gattaccaag 1500
 aacttccaag gaatcgggcc taaaattgat gcagcttct actctaaaaa caaatactac 1560
 tatttcttcc aaggatctaa ccaatttgaa tatgacttcc tactccaacg tatcaccaaa 1620
 45 acactgaaaa gcaatagctg gtttggttgt tag 1653
 <210> 102
 <211> 1416
 <212> DNA
 50 <213> Homo sapiens
 <400> 102
 atgcatccag gggctcctggc tgcttctctc ttcttgagct ggactcattg tggggccctg 60
 ccccttccca gtggtggtga tgaagatgat ttgtctgagg aagacctcca gtttgagag 120
 55 cgctacctga gatcatacta ccatoctaca aatctcgcgg gaatcctgaa ggagaatgca 180
 gcaagctcca tgactgagag gctccgagaa atgcagtctt tcttcggctt agaggtgact 240
 ggcaaaccttg acgataacac cttagatgtc atgaaaaagc caagatgcgg ggttcctgat 300
 gtgggtgaat acaatgtttt ccctcgaaact cttaaatggg ccaaaatgaa tttaacctac 360
 agaattgtga attacacccc tgatatgact cattctgaag tcgaaaaggc attcaaaaaa 420
 60 gccttcaaag tttggtccga tgtaactcct ctgaatttta ccagacttca cgatggcatt 480
 gctgacatca tgatctcttt tgggaattaag gagcatggcg acttctaccc atttgatggg 540
 ccctctggcc tgctgggtca tgcttttctc cctggggccaa attatggagg agatgccccat 600

5 tttgatgatg atgaaacctg gacaagtagt tccaaaggct acaacttggt tcttggttgc 660
 gcgcatgagt tgggccactc cttaggtcct gaccactcca aggaccctgg agcactcatg 720
 tttcctatct acacctacac cggcaaaagc cacttttatgc ttcctgatga cgatgtacaa 780
 gggatccagt ctctctatgg tccaggagat gaagacccca accctaaaca tccaaaaacg 840
 ccagacaaat gtgacccttc cttatccctt gatgccatta ccagtctccg aggagaaaca 900
 ctgatcttta aagacagatt cttctggcgc ctgcatacctc agcagggtga tgcggagctg 960
 tttttaacga aatcattttg gccagaactt cccaaccgta ttgatgctgc atatgagcac 1020
 ccttctcatg acctcatctt catcttcaga ggtagaaaaat tttgggctct taatggttat 1080
 10 gacattctgg aagggttatcc caaaaaata tctgaactgg gtcttccaaa agaagttaag 1140
 aagataagtg cagctgttca ctttgaggat acaggcaaga ctctcctggt ctcaggaaac 1200
 caggctcgga gatatgatga tactaaccat attatggata aagactatcc gagactaata 1260
 gaagaagact tcccaggaat tggtgataaa gtagatgctg tctatgagaa aaatggttat 1320
 atctattttt tcaacggacc catacagttt gaatacagca tctggagtaa ccgtattggt 1380
 15 cgcgtcatgc cagcaaatcc cattttgtgg tggttaa 1416

<210> 103
 <211> 1749
 <212> DNA
 20 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> MMP14
 <310> NM004995

25 <400> 103

30 atgtctcccg ccccaagacc cccccgttgt ctctgctccc ccttgctcac gctcggcacc 60
 gcgctcgctt ccctcggttc ggcccaaaagc agcagcttca gccccgaagc ctggctacag 120
 caatatggct acctgcctcc cggggaccta cgtacccaca cacagcgctc accccagtoa 180
 ctctcagcgg ccatogetgc catgcagaag ttttacgggt tgcaagtaac aggcaaagct 240
 gatgcagaca ccatagaagg catgaggcgc ccccgatgtg gtgttccaga caagtttggg 300
 gctgagatca aggccaatgt tcgaaggaaag cgctacgcca tccagggtct caaatggcaa 360
 cataatgaaa tcactttctg catccagaat tacaccccca aggtgggcga gtatgccaca 420
 35 tacgaggcca ttogcaaggc gttccgcgtg tgggagagtg ccacaccact gcgcttccgc 480
 gaggtgccct atgcctacat ccgtgagggc catgagaagc aggccgacat catgatcttc 540
 tttgccgagg gcttccatgg cgacagcacg cccttcgatg gtgagggcgg cttcctggcc 600
 catgcctact tcccaggccc caacattgga ggagacaccc actttgactc tgcgagcct 660
 tggactgtca ggaatgagga tctgaatgga aatgacatct tcttggtggc tgtgcaagag 720
 ctggggccatg ccctggggct cgagcattcc agtgacccct cggccatcat ggcacccttt 780
 40 taccagtggg tggacacgga gaattttgtg ctgcccgatg atgaccgccg gggcatccag 840
 caactttatg ggggtgagtc agggttcccc accaagatgc cccctcaacc caggactacc 900
 tcccgcctt ctgttcttga taaacccaaa aacccacct atgggcccga catctgtgac 960
 gggaaactttg acaccgtggc catgctccga ggggagatgt ttgtcttcaa ggagcgctgg 1020
 45 ttctggcggg tgaggaataa ccaagtgatg gatggatacc caatgcccac tggccagttc 1080
 tggcggggcc tgctgcgtc catcaacact gctacgaga ggaaggatgg caaattcgtc 1140
 ttcttcaaag gagacaagca ttgggtgttt gatgaggcgt ccctggaacc tggctacccc 1200
 aagcacatta aggagctggg ccgagggtcg cctaccgaca agattgatgc tgctctcttc 1260
 tggatgcccc atggaaagac ctacttcttc cgtggaaaca agtactaccg tttcaacgaa 1320
 50 gagctcaggg cagtggatag cgagtacccc aagaacatca aagtctggga agggatccct 1380
 gagtctccca gagggtcatt catgggcagc gatgaagtct tcacttactt ctacaagggg 1440
 aacaaatact ggaaattcaa caaccagaag ctgaaggtag aaccgggcta ccccaagtoa 1500
 gccctgaggg actggatggg ctgcccacgc ggaggccggc cggatgagg gactgaggag 1560
 gagacggagg tgcctcatc tgagggtggc gaggagggcg gcggggcggt gagcgcggct 1620
 55 gccgtggtgc tgcccgctc gctgctgctc ctggtgctgg cgggtggcct tgcagtcttc 1680
 ttcttcagac gccatgggac ccccaggcga ctgctctact gccagcgctc cctgctggac 1740
 aaggtctga 1749

60 <210> 104
 <211> 2010
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> MMP15
 <310> NM002428

5
 <400> 104
 atgggagcagc acccgagcgc gcccgagcgc ccgggctgga cgggagcgc cctcggcgac 60
 cgggagggagg cggcgcgggcc gcgactgctg ccgctgctcc tgggtgcttct gggctgcctg 120
 10 ggctacctgc ctacagcccag ccgccatag gtccatgccg agaactggct gcggctttat 180
 tgggcccttg cagagatgca gcgcttctac gggatcccag tcaccgggtg gtcgcagcaa 300
 gagaccaagg agtggatgaa gcggccccgc tgtggggtgc cagaccagtt cggggtacga 360
 gtgaaagcca acctgcggcg gcgtcggaag cgctacgccc tcaccgggag gaagtggaac 420
 15 aaccaccatc tgacctttag catccagaac tacacggaga agttgggctg gtaccactcg 480
 atggaggcgg tgcgcagggc cttccgcgtg tgggagcagg ccacgccccct ggtcttccag 540
 gaggtgcccc atgaggacat ccggctgcgg cgacagaagg aggcggacat catggtactc 600
 tttgcctctg gcttccacgg cgacagctcg ccgtttgatg gcaccgggtg ctttctggcc 660
 cagcctatt tccctggccc cggcctaggc ggggacaccc attttgacgc agatgagccc 720
 20 tggaccttct ccagcactga cctgcatgga aacaacctct tcctggtggc agtgcatgag 780
 ctggggccac cgctggggct ggagcactcc agcaacccca atgccatcat ggcgcggttc 840
 taccagtggg aggacgttga caacttcaag ctgcccagg acgatctccg tggcatccag 900
 cagctctacg gtaccccaga cggtcagcca cagcctaccc agcctctccc cactgtgacg 960
 ccacggcggc caggccggcc tgaccacgg ccgccccggc ctcccagcc accaccccca 1020
 25 ggtgggaagc cagagcggcc cccaaagccg ggccccccag tcacgcccag agccacagag 1080
 cggcccgacc agtatggccc caacatctgc gacggggact ttgacacagt ggccatgctt 1140
 cgcgggggaga tgttcgtgtt caagggcgc tggttctggc gagtccggca caaccgcgtc 1200
 ctggacaact atcccatgcc catcgggcac ttctggcgtg gtctgcccgg tgacatcagt 1260
 gctgcctacg agcgccaaga cggctgtttt gtctttttca aaggtagacc ctactggctc 1320
 30 tttcgagaag cgaacctgga gcccggtac ccacagccgc tgaccagcta tggcctgggc 1380
 atccccatg accgcattga cagggccatc tgggtgggag ccacaggcca caccttcttc 1440
 ttccaagagg acaggtactg gcgcttcaac gaggagacac agcgtggaga cctgggtac 1500
 cccaagccca tcagtgtctg gcaggggatc cctgcctccc ctaaaaggggc cttcctgagc 1560
 aatgacgcag cctacacctt cttctacaag ggcaccaaact actggaaatt cgacaatgag 1620
 35 cgcctgcgga tggagcccgg ctaccccagg tccatcctgc gggacttcat gggctgccag 1680
 gagcacgtgg agccaggccc ccgatggccc gacgtggccc ggccgccctt caacccccac 1740
 ggggggtgcag agcccggggc ggacagcgca gaggggcgac tgggggatgg ggatggggag 1800
 tttggggcgg gggtaacaaa ggacgggggc agccgcgtgg tgggtgcagat ggaggaggtg 1860
 gcacggacgg tgaacgtggt gatggtgctg gtgccactgc tgctgctgct ctgcgtcctg 1920
 40 ggcctcacct acgcgctggt gcagatgcag cgcaagggtg cgccacgtgt cctgctttac 1980
 tgcaagcgct cgctgcagga gtgggtctga 2010

<210> 105
 <211> 1824
 45 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> MMP16
 50 <310> NM005941

<400> 105
 atgatcttac tcacattcag cactggaaga cggttggatt tcgtgcatca ttcgggggtg 60
 55 tttttcttgc aaaccttgct ttggatttta tgtgctacag tctgcggaac ggagcagtat 120
 ttcaatgtgg aggtttggtt acaaaagtac ggctaccttc caccgactga cccagaaatg 180
 tcagtgtcgc gctctgcaga gacctgcag tctgccttag ctgccatgca gcagttctat 240
 ggcatttaaca tgacaggaaa agtgagacaga aacacaattg actggatgaa gaagccccga 300
 tgcggtgtac ctgaccagac aagaggtagc tccaaatttc atattcgctg aaagcgatat 360
 gcattgacag gacagaaatg gcagcacaag cacatcactt acagtataaa gaacgtaact 420
 60 ccaaaagtag gagaccctga gactcgtaaa gctattcgcc gtgcctttga tgtgtggcag 480
 aatgtaactc ctctgacatt tgaagaagtt ccctacagtg aattagaaaa tggcaaacgt 540
 gatgtggata taaccattat ttttgcactc ggtttccatg gggacagctc tccctttgat 600

```

5  ggagaggggag gatttttggc acatgcctac ttccctggac caggaattgg aggagatacc 660
   cattttgact cagatgagcc atggacacta ggaaatccta atcatgatgg aaatgactta 720
   tttctttag cagtccatga actgggacat gctctgggat tggagcattc caatgacccc 780
   actgccatca tggctccatt ttaccagtao atggaaacag acaacttcaa actacctaata 840
   gatgattttac agggcatcca gaaaatataat ggtccacctg acaagattcc tccacctaca 900
   agacctctac cgacagtgcc ccacacccgc tctattcctc cggctgaccc aaggaaaaaat 960
   gacaggccaa aacctcctcg gcctccaacc ggcagaccct cctatcccgg agccaaaccc 1020
   aacatctgtg atgggaactt taacactcta gctattcctc gtcgtgagat gtttggtttc 1080
   aaggaccagt ggttttggcg agtgagaaac aacagggtga tggatggata cccaatgcaa 1140
10  attacttact tctggcgggg cttgcctcct agtatcgatg cagtttatga aaatagcgac 1200
   gggaattttg tgttctttaa aggttaacaaa tattgggtgt tcaaggatac aactcctcaa 1260
   cctggttacc ctcatgactt gataaccctt ggaagtggaa ttccccctca tgggtattgat 1320
   tcagccattt ggtgggagga cgtcgggaaa acctatttct tcaagggaga cagatattgg 1380
   agatatagtg aagaaatgaa aacaatggac cctggctatc ccaagccaat cacagtctgg 1440
15  aaagggatcc ctgaatctcc tcaggagaca tttgtacaca aagaaaatgg ctttacgtat 1500
   ttctacaaag gaaaggagta ttggaaattc aacaaccaga tactcaagg agaacctgga 1560
   catccaagat ccactcctca ggattttatg ggctgtgatg gaccaacaga cagagttaaa 1620
   gaaggacaca gccaccaga tgatgtagac attgtcatca aactggacaa cacagccagc 1680
   actgtgaaag ccatagctat tgtcattccc tgcattctgg ccttatgcct ccttgatttg 1740
20  gtttacactg tgttccagtt caagaggaaa ggaacacccc gccacatact gtactgtaaa 1800
   cgctctatgc aagagtgggt gtga 1824

```

```

25  <210> 106
     <211> 1560
     <212> DNA
     <213> Homo sapiens

```

```

30  <300>
     <302> MMP17
     <310> NM004141

```

```

35  <400> 106
   atgcagcagt ttggtggcct ggaggccacc ggcacccctg acgaggccac cctggccctg 60
   atgaaaaccc cacgctgctc cctgccagac ctccctgtcc tgacccaggc tcgcaggaga 120
   cgccaggctc cagccccac caagtggaaac aagaggaaac tgtcgtggag ggtccggagc 180
   tccccacggg actcaccact ggggcaacgac acggtgctgt cactcatgta ctacgccctc 240
   aagggtctgga gcgacattgc gcccctgaac ttccacgagg tggcgggcag caccgcccag 300
   atccagatcg acttctccaa ggccgaccat aacgacggct accccttcga cggccccggc 360
40  ggcaccgtgg ccacgcctt ctccccggc caccaccaca ccgcggggga caccacttt 420
   gacgatgacg aggcctggac ctcccgctcc tcggatgccc acgggatgga cctgtttgca 480
   gtggctgtcc acgagtttgg ccacgcctt gggttaagcc atgtggccgc tgcacactcc 540
   atcatgcggc cgtactacca ggcccgggtg ggtgaccgc tgccgtacgg gctccccctac 600
   gaggacaagg tgcgcgtctg gcagctgtac ggtgtgcggg agtctgtgtc tcccacggcg 660
45  cagccccagg agcctccct gctgccggag ccccagaca accggtccag cggccccggc 720
   aggaaggacg tgccccacag atgcagcaat cactttgacg cgggtggccc gatccggggg 780
   gaagctttct tcttcaaagg caagtacttc tggcggtga cgcgggaccg gcacctgggt 840
   tccctgcagc cggcacagat gcaccgcttc tggcggggcc tgccgctgca cctggacagc 900
   gtggacgccc tgtacgagcg caccagcgac cacaagatcg tcttctttaa aggagacagg 960
50  tactgggtgt tcaaggacaa taacgtagag gaaggatacc cgcgccccgt ctccgacttc 1020
   agcctcccgc ctggcggcat cgacgctgcc ttctcctggg ccacaaatga caggacttat 1080
   ttctttaaag accagctgta ctggcgctga gatgaccaca cgaggcacat ggacccggc 1140
   tactcccgcc agagccctt gtggaggggt gtccccagca cgtggacga cgcctgcgc 1200
   tggctccgac gtgcctccta ctcttccgt ggccaggagt actggaaagt gctggatggc 1260
55  gagctggagg tggcaccgg gtacccacag tccacggccc gggactggct ggtgtgtgga 1320
   gactcacagg ccgatggatc tgtggctgcg ggcgtggacg cggcagaggg gccccgcgc 1380
   cctccaggac aacatgacca gagccgctcg gaggacggtt acgaggtctg ctcatgcacc 1440
   tctggggcat cctctcccc cggggccccc gggccactgg tggctgccac catgtctgt 1500
60  ctgctgccgc cactgtcacc aggcgccctg tggacagcgg cccaggccct gacgctatga 1560

```

```

<210> 107

```

<211> 1983
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5 <300>
<302> MMP2
<310> NM004530

<400> 107
10 atggaggcgc taatggcccc gggcgcgcgc acgggtcccc tgagggcgct ctgtctctctg 60
ggctgcctgc tgagccacgc cgccgcgcgc ccgtcgccca tcatcaagtt ccccgccgat 120
gtcgcgccca aaacggacaa agagttggca gtgcaatacc tgaacacctt ctatggctgc 180
cccaaggaga gctgcaacct gtttgtgctg aaggacacac taaagaagat gcagaagttc 240
tttggtactgc ccagacagg tgatcttgac cagaatacca tcgagaccat gccgaagcca 300
15 cgctgcggca acccagatgt ggccaactac aacttcttcc ctcgcaagcc caagtgggac 360
aagaaccaga tcacatacag gatcattggc tacacacctg atctggaccc agagacagtg 420
gatgatgcct ttgctcgtgc cttccaagtc tggagcgatg tgacccact gccgttttct 480
cgaatccatg atggagaggc agacatcatg atcaactttg gccgtggga gcatggcgat 540
ggataccctt ttgacggtaa ggacggactc ctggctcatg ccttcgccc aggcaactgt 600
20 gttgggggag actcccattt tgatgacgat gagctatgga ccttgggaga aggccaaagt 660
gtccgtgtga agtatggcaa cgccgatggg gactactgca agttcccctt cttgttcaat 720
ggcaaggagt acaacagctg cactgatact ggccgcagcg atggcttctt ctggtgctcc 780
accacctaca actttgagaa ggatggcaag tacggcttct gtcccatga agccctgttc 840
accatgggag gcaacgctga aggacagccc tgcaagtttc cattccgctt ccagggcaca 900
25 tcctatgaca gctgcaccac tgagggcgcg acggatggct accgctggtg cggcaccact 960
gaggactacg accgcgacaa gaagtatggc ttctgcctg agaccgcat gtccactgtt 1020
ggtgggaact cagaagggtg cccctgtgtc ttccccttca ctttcttggg caacaaatat 1080
gagagctgca ccagcgccgg ccgcagtac ggaaagatgt ggtgtgcgac cacagccaac 1140
tacgatgacg accgcaagtg ggccttctgc cctgaccaag ggtacagcct gttcctcgtg 1200
30 gcagccccag agtttggcca cgccatgggg ctggagcact cccaagaccc tggggccctg 1260
atggcaccca ttacaccta caccaagaac ttccgtctgt ccaggatga catcaagggc 1320
attcaggagc tctatggggc ctctcctgac attgacctg gcaccggccc cacccccaca 1380
ctgggcccctg tctactcctga gatctgcaaa caggacattg tatttgatgg catcgctcag 1440
atccgtggtg agatcttctt cttcaaggac cggttcattt ggcgactgt gacgccacgt 1500
35 gacaagccca tggggccctt gctgggtggc acattctggc ctgagctccc ggaaaagatt 1560
gatgcggtat acgaggcccc acaggaggag aaggctgtgt tctttgcagg gaatgaatac 1620
tggatctact cagccagcac cctggagcga gggtaaccca agccactgac cagcctggga 1680
ctgccccctg atgtccagcg agtggatgcc gcctttaact ggagcaaaaa caagaagaca 1740
tacatctttg ctggagacaa attctggaga tacaatgagg tgaagaagaa aatggatcct 1800
40 ggctttccca agctcatcgc agatgcctgg aatgccatcc ccgataacct ggatgccgtc 1860
gtggacctgc agggcgggcg tcacagctac ttcttcaagg gtgcctatta cctgaagctg 1920
gagaaccaaa gtctgaagag cgtgaagttt ggaagcatca aatccgactg gctaggctgc 1980
tga 1983

45 <210> 108
<211> 1434
<212> DNA
<213> Homo sapiens

50 <300>
<302> MMP2
<310> XM006271

55 <300>
<302> MMP3
<310> XM006271

<400> 108
60 atgaagagtc ttccaatcct actgttgcgt tgcgtggcag tttgctcagc ctatccattg 60
gatggagctg caaggggtga ggacaccagc atgaaccttg ttcagaaata tctagaaaac 120
tactacgacc tcgaaaaaga tgtgaaacag tttgttagga gaaaggacag tggtcctgtt 180

5 gttaaaaaaa tccgagaaat gcagaagtgc cttggattgg aggtgacggg gaagctggac 240
 tccgacactc tggaggtgat gcgcaagccc aggtgtggag ttccctgacgt tggtcacttc 300
 agaaccctttc ctggcatccc gaagtggagg aaaaccacc ttacatacag gatttgtgaat 360
 tatacaccag atttgccaaa agatgctgtt gattctgctg ttgagaaagc tctgaaagtc 420
 ttgggaagagg tgactccact cacattctcc aggtgtgatg aaggagaggc tgatataatg 480
 atctcttttg cagttagaga acatggagac ttttaccctt ttgatggacc tggaaatggt 540
 ttggcccatg cctatgcccc tgggcccaggg attaatggag atgccacttt tgatgatgat 600
 gaacaatgga caaaggatac aacagggacc aatttatctt tcgttgctgc toatgaaatt 660
 ggccactccc tgggtctctt tcactcagcc aacactgaag ctttgatgta cccactctat 720
 10 cactcactca cagacctgac tcggttcgcg ctgtctcaag atgatataaa tggcattcag 780
 tcctcttatg gacctcccc tgactccctt gagaccccc tggtaaccac ggaaacctgtc 840
 cctccagaac ctgggacgcc agccaactgt gatcctgctt tgtcctttga tgctgtcagc 900
 actctgaggg gagaaatcct gatctttaaa gacaggcact tttggcgcaa atccctcagg 960
 aagcttgaac ctgaattgca tttgatctct tcattttggc catctcttcc ttcaggcgtg 1020
 15 gatgccgcat atgaagttac tagcaaggac ctctgtttca tttttaaaagg aaatcaattc 1080
 tgggccatca gaggaaatga ggtacgagct ggatacccaa gaggcattca caccctaggt 1140
 ttccctccaa ccgtgaggaa aatcgatgca gccattttctg ataaggaaaa gaacaaaaca 1200
 tatttctttg tagaggacaa atactggaga tttgatgaga agagaaattc catggagcca 1260
 ggctttccca agcaaatagc tgaagacttt ccagggattg actcaagat tgatgctgtt 1320
 20 tttgaagaat ttgggttctt ttatttcttt actggatctt cacagttgga gtttgacca 1380
 aatgcaaaga aagtgcacac cactttgaag agtaacagct ggcttaattg ttga 1434

<210> 109
 25 <211> 1404
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 30 <302> MMP8
 <310> NM002424

<400> 109
 35 atgttctccc tgaagacgct tccattttctg ctcttactcc atgtgcagat ttccaaggcc 60
 ttctctgtat cttctaaaga gaaaaataca aaaactgttc aggactacct ggaaaagttc 120
 taccaattac caagcaacca gtatcagctc acaaggaaga atggcactaa tgtgatcggt 180
 gaaaagctta aagaaatgca gcgatttttt gggttgaatg tgacgggggaa gccaaatgag 240
 gaaactctgg acatgatgaa aaagcctcgc tgtggagtgc ctgacagtgg tggttttatg 300
 40 ttaaccccag gaaaccccaa gtgggaacgc actaacttga cctacaggat tcgaaactat 360
 accccacagc tgtcagaggc cttcaccagg atctcacagg gagaggcaga tatcaacatt 480
 agtgttgcat cacctctcat cggtgacaat tctccatttg atggacccaa tggaaatcctt 540
 gctcatgcct ttcagccagg ccaaggattt ggaggagatg ctcattttga tgccgaagaa 600
 acatggacca acacctccgc aaattacaac ttgtttcttg ttgctgctca tgaatttggc 660
 45 cattcttttg ggctcgctca ctctctgac cctggtgcct tgatgtatcc caactatgct 720
 ttcaggga aa ccagcaacta ctactccct caagatgaca tcgatggcat tcaggccatc 780
 tatggacttt caagcaacct tatccaacct actggaccaa gcacacccaa accctgtgac 840
 ccagtttga catttgatgc tatcaccaca ctccgtggag aaatactttt ctttaagac 900
 aggtacttct ggagaaggca tcctcagcta caaagagtgc aaatgaattt tatttctcta 960
 50 ttctggccat cccttccaac tggatatacag gctgcttatg aagattttga cagagacctc 1020
 attttctat ttaaaggcaa ccaatactgg gctctgagt gctatgatat tctgcaagggt 1080
 tatcccaagg atatatcaaa ctatggcttc ccagcagcg tccaagcaat tgacgcagct 1140
 gttttctaga gaagtaaaac atacttcttt gtaaatgacc aattctggag atatgataac 1200
 caaagacaat tcatggagcc aggttatccc aaaagcatat caggtgcctt tccaggaata 1260
 55 gagagtaaag ttgatgcagt tttccagcaa gaacatttct tccatgtctt cagtgagcca 1320
 agatattacg catttgatct tattgtctcag agagttacca gagttgcaag aggcaataaa 1380
 tggcttaact gtagatatgg ctga 1404

60 <210> 110
 <211> 2124
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> MMP9

5 <310> XM009491

<400> 110

```

atgagcctct ggcagccctt ggtcctggtg ctctctggtg tgggctgctg ctttctgtgc 60
cccagacagc gccagtcac ccttgtgtctc ttccctggag acctgagAAC caatctcacc 120
gacaggcagc tggcagagga atacctgtac cgctatggtt acactcgggt ggcagagatg 180
cgtggagagt cgaaatctct ggggcctgcg ctgctgcttc tccagaagca actgtccctg 240
cccagagacc gtgagctgga tagcgccacg ctgaaggcca tgcgaacccc acggtgcggg 300
gtcccagacc tgggcagatt ccaaaccctt gagggcgacc tcaagtggca ccaccacaac 360
atcacctatt ggatccaaaa ctactcgga gacttgccgc gggcggtgat tgacgacgcc 420
15 tttgcccgcg ccttcgcact gtggagcgcg gtgacgccgc tcaccttcac tcgctgttac 480
agccgggacg cagacatcgt catccagttt ggtgtcgcgg agcacggaga cgggtatccc 540
ttcgacggga aggacgggct cctggcacac gcctttcctc ctggcccccg cattcaggga 600
gacgcccatt tcgacgatga cgagttgtgg tccctgggca agggcgctcg ggttccaaact 660
cggttttgaa acgcagatgg cgcggcctgc cacttcccct tcatcttoga gggccgctcc 720
20 tactctgcct gcaccaccga cggctcgtcc gacggttgc cctggtgcag taccacggcc 780
aactacgaca ccgacgaccg gtttggtctc tgccccagcg agagactcta caccaggac 840
ggcaatgctg atgggaaacc ctgccagttt ccattcatct tccaaggcca atcctactcc 900
gcctgcacca cggacggctc ctccgacggc taccgctggt gcgccaccac cgccaactac 960
gaccgggaca agctcttcgg cttctgcccg acccgagctg actcgacggg gatggggggc 1020
25 aactcggcgg gggagctgtg cgtcttcccc ttactttcc tgggtaagga gtactcgacc 1080
tgtaccagcg agggccgcgg agatgggcgc ctctggtgcg ctaccacctc gaactttgac 1140
agcgacaaga agtggggcct ctgcccgac caaggataca gtttgttct cgtggcgggc 1200
catgagttcg gccacgcgct gggccttagat cattcctcag tgccggaggc gctcatgtac 1260
cctatgtacc gcttctactg ggggcccccc ttgcataagg acgacgtgaa tggcatcccg 1320
30 cacctctatg gtccctcgcc tgaacctgag ccacggcctc caaccaccac cacaccgcag 1380
cccacggctc ccccgacggg ctgccccacc ggacccccca ctgtccaccc ctgagagcgc 1440
cccacagctg gcccacagg tccccctca gctggcccca caggtcccc cactgctggc 1500
ccttctacgg ccactactgt gcctttgagt ccggtggacg atgcctgcaa cgtgaacatc 1560
ttcgacgcca tcgcgagat tgggaaccag ctgtatttgt tcaaggatgg gaagtactgg 1620
35 cgattctctg agggcagggg gagccggccg cagggccctc tcttatcgc cgacaagtgg 1680
cccgcgctgc ccgcaagct ggactcggtc tttgaggagc ggctctccaa gaagcttttc 1740
ttcttctctg ggcgcaggt gtgggtgtac acaggcgcgt cggctgctgg cccgaggcgt 1800
ctggacaagc tgggcctggg agccgacgtg gccaggtga ccggggccct ccggagggc 1860
agggggaaga tgctgctgtt cagcgggcgg cgcctctgga ggttcgacgt gaaggcgcag 1920
40 atggtggatc cccggagcgc cagcgaggtg gaccggatgt tccccgggg gcctttggac 1980
acgcacgacg tcttccagta ccgagagaaa gcctatttct gccaggaccg cttctactgg 2040
cgcgtaggtt cccggagtga gttgaaccag gtggaccaag tgggctacgt gacctatgac 2100
atcctgcagt gccctgagga ctag
2124

```

<210> 111

<211> 2019

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> PKC alpha

<310> NM002737

<400> 111

```

atggctgacg ttttccccgg caacgactcc acggcgtctc aggacgtggc caaccgcttc 60
gcccgcAAA gggcgctgag gcagaagaac gtgcacgagg tgaaggacca caaatctatc 120
gcgcgcttct tcaagcagcc caccttctgc agccactgca ccgacttcac ctgggggttt 180
gggaaacaag gcttccagtg ccaagtttgc tgttttgtgg tccacaagag gtgccatgaa 240
60 tttgttactt tttcttgtcc gggtgcggat aagggacccg aactgatga cccaggagc 300
aagcacaagt tcaaaatcca cacttacgga agccccacct tctgcgatca ctgtgggtca 360
ctgctctatg gacttatcca tcaagggatg aaatgtgaca cctgcgatat gaacgttcac 420

```

	aagcaatgcg	tcataaatgt	ccccagcctc	tgcggaatgg	atcacactga	gaagaggggg	480
	cggattttacc	taaaggctga	ggttgctgat	gaaaagctcc	atgtcacagt	acgagatgca	540
	aaaaatctaa	tccctatgga	tccaaacggg	ctttcagatc	cttatgtgaa	gctgaaactt	600
	attcctgatc	ccaagaatga	aagcaagcaa	aaaaccaaaa	ccatccgctc	cacactaaat	660
5	ccgcagtggg	atgagtcctt	tacattcaaa	ttgaaacctt	cagacaaaga	ccgacgactg	720
	tctgtagaaa	tctgggactg	ggatcgaaca	acaaggaatg	acttcacggg	atccctttcc	780
	tttgaggttt	cggagctgat	gaagatgccg	gccagtggtg	ggtacaagtt	gcttaaccaa	840
	gaagaagggtg	agtactacaa	cgtacccatt	ccggaagggg	acgaggaagg	aaacatggaa	900
	ctcaggcaga	aattcgagaa	agccaaactt	ggccctgctg	gcaacaaagt	catcagtcct	960
10	tctgaagaca	ggaaacaacc	ttccaacaac	cttgaccgag	tgaaactcac	ggacttcaat	1020
	ttcctcatgg	tggtgggaaa	ggggagtttt	ggaaagggtga	tgcttgccga	caggaagggc	1080
	acagaagaac	tgtatgcaat	caaaatcctg	aagaaggatg	tggtgattca	ggatgatgac	1140
	gtggagtgcg	ccatggtaga	aaagcgagtc	ttggccctgc	ttgacaaacc	cccgttcttg	1200
	acgcagctgc	actcctgctt	ccagacagtg	gatcggctgt	acttcgtcat	ggaatatgtc	1260
15	aacgggtggg	acctcatgta	ccacattcag	caagtaggaa	aatttaagga	accacaagca	1320
	gtattctatg	cggcagagat	ttccatcgga	ttgttctttc	ttcataaaaag	aggaatcatt	1380
	tatagggatc	tgaagttaga	taacgtcatg	ttggattcag	aaggacatat	caaaattgct	1440
	gactttggga	tgtgcaagga	acacatgatg	gatggagtca	cgaccaggac	cttctgtggg	1500
	actccagatt	atatcgcccc	agagataatc	gcttatcagc	cgtatggaaa	atctgtggac	1560
20	tggtgggcct	atggcgctct	gttgbatgaa	atgcttgccg	ggcagcctcc	atgtgatggt	1620
	gaagatgaag	acgagctatt	tcagtctatc	atggagcaca	acgtttccta	tccaaaatcc	1680
	ttgtccaagg	aggctgtttc	tatctgcaaa	ggactgatga	ccaaacaccc	agccaagcgg	1740
	ctgggctgtg	ggcctgaggg	ggagagggac	gtgagagagc	atgccttctt	ccggaggatc	1800
	gactgggaaa	aactggagaa	caggagagatc	cagccaccat	tcaagcccaa	agtgtgtggc	1860
25	aaaggagcag	agaactttga	caagttcttc	acacgaggac	agcccgctct	aacaccacct	1920
	gatcagctgg	ttattgctaa	catagaccag	tctgattttg	aagggttctc	gtatgtcaac	1980
	ccccagtttg	tgcaccccat	cttacagagt	gcagtatga			2019
30	<210> 112						
	<211> 2022						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
35	<300>						
	<302> PKC beta						
	<310> X07109						
	<400> 112						
40	atggctgacc	cggctgcggg	gccgcgcgcg	agcgaggggc	aggagagcac	cgtgcgcttc	60
	gcccgcгааг	gcgcctccg	gcagaagaac	gtgcattgag	tcaagaacca	caaattccac	120
	gcccgtctct	tcaagcagcc	caccttctgc	agccactgca	ccgacttcat	ctggggcttc	180
	gggaagcagg	gattccagtg	ccaagtttgc	tgctttgtgg	tgcaacagcg	gtgccatgaa	240
	tttgtcacat	tctcctgccc	tggcgtgac	aagggtccag	cctccgatga	ccccgcgagc	300
45	aaacacaagt	ttaagatcca	caggtactcc	agccccacgt	tttgtgacca	ctgtgggtca	360
	ctgctgtatg	gactcatcca	ccaggggatg	aaatgtgaca	cctgcatgat	gaatgtgcac	420
	aagcgtgcg	tgatgaatgt	tcccagcctg	tgtggcacgg	accacacgga	gcgcgcggc	480
	cgcactctaca	tccaggccca	catcgacagg	gacgtcctca	ttgtcctcgt	aagagatgct	540
	aaaaaccttg	tacctatgga	ccccaatggc	ctgtcagatc	cctacgtaaa	actgaaactg	600
50	attcccgatc	ccaaaagtga	gagcaaacag	aagaccaaaa	ccatcaaagt	ctccctcaac	660
	cctgagtgga	atgagacatt	tagatttcag	ctgaaagaat	cggacaaaga	cagaagactg	720
	tcagtagaga	tttgggattg	ggatttgacc	agcaggaatg	acttcacggg	atctttgtcc	780
	tttgggattt	ctgaacttca	gaaggccagt	gttgatggct	ggttttaagt	actgagccag	840
	gaggaaggcg	agtacttcaa	tgtgcctgtg	ccaccagaag	gaagtgaggc	caatgaagaa	900
55	ctgcggcaga	aatttgagag	ggccaagatc	agtcagggaa	ccaaggtccc	ggaagaaaag	960
	acgaccaaca	ctgtctccaa	atttgacaac	aatggcaaca	gagaccggat	gaaactgacc	1020
	gatttttaact	tcctaattgg	gctggggaaa	ggcagctttg	gcaaggtcat	gctttcagaa	1080
	cgaaaaggca	cagatgagct	ctatgctgtg	aagatcctga	agaaggacgt	tgtgatccaa	1140
	gatgatgacg	tggagtgcac	tatggtggag	aagcgggtgt	tggccctgcc	tgggaagccg	1200
60	cccttctctga	cccagctcca	ctcctgcttc	cagaccatgg	accgcctgta	ctttgtgatg	1260
	gagtacgtga	atgggggcga	cctcatgtat	cacatccagc	aagtcggccg	gttcaaggag	1320
	ccccatgctg	tatttttacgc	tgcagaaatt	gccatcggtc	tgcttctctt	acagagtaag	1380

5 ggcattcattt accgtgacct aaaacttgac aacgtgatgc tcgatttctga gggacacatc 1440
 aagattgccg atttttggcat gtgtaaggaa aacatctggg atgggggtgac aaccaagaca 1500
 ttctgtggca ctccagacta catcgccccc gagataattg cttatcagcc ctatgggaag 1560
 tccgtggatt ggtgggcatt tggagtctct ctgtatgaaa tgttggctgg gcaggcacc 1620
 tttgaagggg aggatgaaga tgaactcttc caatccatca tggaaacaaa cgtagcctat 1680
 cccaagtcta tgtccaagga agctgtggcc atctgcaaag ggctgatgac caaacaccca 1740
 ggcaaacgtc tgggttgtgg acctgaaggc gaacgtgata tcaaagagca tgcatttttc 1800
 cggtatattg attgggagaa acttgaacgc aaagagatcc agccccctta taagccaaaa 1860
 gcttgtgggc gaaatgctga aaacttcgac cgatttttca cccgccatcc accagtccta 1920
 10 acacctcccg accaggaagt catcaggaat attgaccaat cagaattcga aggatttttc 1980
 tttgttaact ctgaattttt aaaacccgaa gtcaagagct aa 2022

<210> 113
 15 <211> 2031
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 20 <302> PKC delta
 <310> NM006254

<400> 113
 25 atggcgccgt tcctgcgcac cgccttcaac tcctatgagc tgggctccct gcaggccgag 60
 gacgaggcga accagccctt ctgtgccgtg aagatgaagg aggcgctcag cacagagcgt 120
 gggaaaaacac tgggtgcagaa gaagccgacc atgtatcctg agtggaagtc gacgttcgat 180
 gccacatct atgaggggag cgtcatccag attgtgctaa tgcgggcagc agaggagcca 240
 gtgtctgagg tgaccgtggg tgtgtcgggt ctggccgagc gctgcaagaa gaacaatggc 300
 aaggctgagt tctggctgga cctgcagcct caggccaagg tgttgatgtc tgttcagtat 360
 30 ttcttgagg acgtggattg caaacaatct atgcgcagtg aggacgaggc caagttccca 420
 acgatgaacc gccgcggagc catcaaacag gccaaaatcc actacatcaa gaaccatgag 480
 tttatcgcca ccttctttgg gcaacccacc ttctgttctg tgtgcaaaga ttttgtctgg 540
 ggctcaaca agcaaggcta caaatgcagg caatgtaacg ctgccatcca caagaaatgc 600
 atcgacaaga tcatcggcag atgcactggc accgcggcca acagccggga cactatattc 660
 35 cagaaagaac gcttcaacat cgacatgccg caccgcttca aggttcacaa ctacatgagc 720
 cccaccttct gtgaccactg cggcagcctg ctctggggac tggatgaagc gggattaaag 780
 tgtgaagact gcggcatgaa tgtgcacatc aaatgccggg agaagggtggc caacctctgc 840
 ggcatcaacc agaagctttt ggctgaggcc ttgaaccaag tcacccagag agcctcccg 900
 agatcagact cagcctcctc agagcctgtt gggatatatc agggtttcga gaagaagacc 960
 40 ggagttgctg gggaggacat gcaagacaac agtgggacct acggcaagat ctgggagggc 1020
 agcagcaagt gcaacatcaa caacttcatc ttccacaagg tcctgggcaa aggcagcttc 1080
 gggaaaggtgc tctttggaga gctgaagggc agaggagagt actctgccat caagccctc 1140
 aagaaggatg tggctctgat cgacgacgac gtggagtgca ccatgggttg gaagcgggtg 1200
 ctgacacttg ccgcagagaa tccctttctc acccacctca tctgcacctt ccagaccaag 1260
 45 gaccacctgt tctttgtgat ggagttctct aacggggggg acctgatgta ccacatccag 1320
 gacaaaggcc gctttgaact ctaccgtgcc acgttttatg ccgctgagat aatgtgtgga 1380
 ctgcagtttc tacacagcaa gggcatcatt tacagggacc tcaaactgga caatgtgctg 1440
 ttggaccggg atggccacat caagattgcc gactttggga tgtgcaaaga gaacatattc 1500
 ggggagagcc gggccagcac cttctgcggc acccctgact atatcgcccc tgagatccta 1560
 50 cagggcctga agtacacatt ctctgtggac tgggtggtctt tcggggctct tctgtacgag 1620
 atgctcattg gccagtcctc cttccatggg gatgatgagg atgaactctt cgagtccatc 1680
 cgtgtggaca gccacatta tccccgctgg atcaccaagg agtccaagga catcctggag 1740
 aagctctttg aaagggaacc aaccaagagg ctgggaatga cgggaaacat caaaatccac 1800
 cccttcttca agaccataaa ctggactctg ctggaaaagc ggaggttgga gccacccttc 1860
 55 agggccaaag tgaagtcacc cagagactac agtaactttg accaggagtt cctgaacgag 1920
 aaggcgcgcc tctcctacag cgacaagaac ctcatcgact ccatggacca gtctgcattc 1980
 gctggcttct cctttgtgaa ccccaaattc gaggacctcc tggaaagattg a 2031

60 <210> 114
 <211> 2049
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> PKC eta

5 <310> NM006255

<400> 114

```
atgtcgtctg gcaccatgaa gttcaatggc tatttgaggg tccgcatcgg tgagggcagtg 60
gggctgcagc ccaccgcgtg gtccctgogc cactcgctct tcaagaaggg ccaccagctg 120
10 ctggacccct atctgacggg gagcgtggac caggtgcgcg tgggcccagac cagcaccaag 180
cagaagacca acaaaccac gtacaacgag gagttttgcg ctaacgtcac cgacggcggc 240
cacctcgagt tggccgtctt ccacgagacc cccctgggct acgacttcgt ggccaactgc 300
accctgcagt tccaggagct cgtcggcaag accggcgctt cggacacctt cgagggttg 360
gtggatctcg agccagaggg gaaagtatgt gtggaataaa cccttaccgg gagtttact 420
15 gaagctactc tccagagaga cggatcttcc aaacatttta ccaggaagcg ccaaagggct 480
atgcaagggc gaggccacca gatcaatgga cacaagttca tggccacgta tctgaggcag 540
cccacctact gctctcactg cagggagttt atctggggag tgtttgggaa acagggttat 600
cagtgccaaag tgtgcacctg tgtcgtccat aaacgctgcc atcatctaag tgttacagcc 660
tgtacttgcc aaaacaatat taacaaagtg gattcaaaga ttgcagaaca gaggttcggg 720
20 atcaacatcc cacacaagtt cagcatccac aactacaaag tgccaacatt ctgcgatcac 780
tgtggctcac tgctctgggg aataatgcca caaggacttc agtgtaaaat atgtaaaatg 840
aatgtgcata ttcgatgtca agcgaacgtg gccctaact gtggggtaaa tgcggtggaa 900
cttgccaaga ccttggcagg gatgggtctc caaccggaa atatttctcc aacctcgaaa 960
ctcgtttcca gatcgaccct aagacgacag ggaaaggaga gcagcaaaga aggaaatggg 1020
25 attgggggta attcttccaa ccgacttggg atcgacaact ttgagttcat ccgagtgttg 1080
gggaagggga gttttgggaa ggtgatgctt gcaagagtaa aagaaacagg agacctctat 1140
gctgtgaagg tgctgaagaa ggacgtgatt ctgctggatg atgatgtgga atgcaccatg 1200
accgagaaaa ggatcctgtc tctggcccg c aatcacccct tcctcactca gttgttctgc 1260
tgctttcaga ccccgatcg tctgtttttt gtgatggagt ttgtgaatgg ggggtgacttg 1320
30 atgttccaca ttcagaagtc tctcgttttt gatgaagcac gagctcgctt ctatgctgca 1380
gaaatcattt cggctctcat gttcctccat gataaaggaa tcatctatag agatctgaaa 1440
ctggacaatg tctgtttgga ccacgagggg cactgtaaac tggcagactt cggaatgtgc 1500
aaggagggga tttgcaatgg tgtcaccacg gccacattct gtggcacgcc agactatata 1560
gctccagaga tctccagga aatgctgtac gggcctgcag tagactggtg ggcaatgggc 1620
35 gtgttgctct atgagatgct ctgtggtcac gcgccttttg aggcagagaa tgaagatgac 1680
ctctttgagg ccatactgaa tgatgaggtg gtctacccta cctggctcca tgaagatgcc 1740
acaggggatcc taaaaatttt catgaccaag aaccacacca tgcgcttggg cagcctgact 1800
cagggagggc agaacgccat cttgagacat ccttttttta aggaaatcga ctgggcccag 1860
ctgaaccatc gccaaataga accgcctttc agaccagaa tcaaatcccg agaagatgtc 1920
40 agtaattttg accctgactt cataaaggaa gagccagttt taactccaat tgatgaggga 1980
catcttccaa tgattaacca ggatgagttt agaaactttt cctatgtgtc tccagaattg 2040
caaccatag 2049
```

45 <210> 115

<211> 948

<212> DNA

<213> Homo sapiens

50 <300>

<302> PKC epsilon

<310> XM002370

<400> 115

```
atgttggcag aactcaaggg caaagatgaa gtatatgctg tgaaggtctt aaagaaggac 60
gtcatccttc aggatgatga cgtggactgc acaatgacag agaagaggat tttggctctg 120
55 gcacggaaac acccgtacct taccgaactc tactgctgct tccagaccaa ggaccgcctc 180
tttttcgtca tggcaatagt aaatggtgga gacctcatgt ttcagattca gcgctccga 240
aaattcgacg agcctcgctt acggttctat gctgcagagg tcacatcgcc cctcatgttc 300
60 ctccaccagc atggagtcac ctacagggat ttgaaactgg acaacatcct tctggatgca 360
gaaggtcact gcaagctggc tgacttcggg atgtgcaagg aagggtattc gaatgggtg 420
acgaccacca cgttctgtgg gactcctgac tacatagctc ctgagatcct gcaggagttg 480
```

```

gagtattggcc cctccgtgga ctggtggggc ctgggggtgc tgatgtacga gatgatggct 540
ggacagcctc cctttgaggg cgacaatgag gacgacctat ttgagtcctat cctccatgac 600
gacgtgctgt acccagctctg gctcagcaag gaggctgtca gcatcttgaa agctttcatg 660
acgaagaatc cccacaagcg cctgggctgt gtggcatcgc agaatggcga ggacgccatc 720
5 aagcagcacc cattcttcaa agagattgac tgggtgctcc tggagcagaa gaagatcaag 780
ccacccttca aaccacgcat taaaaccaaa agagacgtca ataattttga ccaagacttt 840
accggggaag agccggtact cacccttgtg gacgaagcaa ttgtaaagca gatcaaccag 900
gaggaattca aaggtttctc ctactttggg gaagacctga tggcctga 948

10 <210> 116
    <211> 1764
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

15 <300>
    <302> PKC iota
    <310> NM002740

20 <400> 116
atgtcccaca cgggtcgcagg cggcggcagc ggggaccatt cccaccaggt cggggtgaaa 60
gcctactacc gcggggatat catgataaca cattttgaac cttccatctc ctttgagggc 120
ctttgcaatg aggttcgaga catgtgttct tttgacaacg aacagctctt caccatgaaa 180
25 tggatagatg aggaaggaga cccgtgtaca gtatcatctc agttggagtt agaagaagcc 240
tttagacttt atgagctaaa caaggattct gaactcttga ttcattgtgt cccttgtgta 300
ccagaacgtc ctgggatgcc ttgtccagga gaagataaat ccactctacc tagagggtgca 360
cgccgctgga gaaagcttta ttgtgccaat ggccacactt tccaagccaa gcgtttcaac 420
agcgctgtct actgtgccat ctgcacagac cgaatatggg gacttggacg ccaaggatat 480
aagtgcatac actgcaaaact cttggttcat aagaagtgcc ataaactcgt cacaattgaa 540
30 tgtgggcggc attctttgcc acaggaacca gtgatgccca tggatcagtc atccatgcat 600
tctgaccatg cacagacagt aattccatct aatccttcaa gtcattgagag tttggatcaa 660
gttgggtgaag aaaaagaggc aatgaacacc agggaaagtg gcaaagcttc atccagtcta 720
ggtcttcagg attttgattt gctccgggta ataggaagag gaagttagtc caaagtactg 780
35 ttggttcgat taaaaaaaaa agatcgtatt tatgcaatga aagttgtgaa aaaagagctt 840
gttaatgatg atgaggatat tgattgggta cagacagaga agcatgtgtt tgagcaggca 900
tccaatcatc ctttccttgt tgggctgcat tcttgctttc agacagaaag cagattgttc 960
tttgttatag agtatgtaaa tggaggagac ctaatgtttc atatgcagcg acaaagaaaa 1020
cttcttgaag aacatgccag attttactct gcagaaatca gtctagcatt aaattatctt 1080
40 catgagcgag ggataattta tagagatttg aaactggaca atgtattact ggactctgaa 1140
ggccacatta aactcactga ctacggcatg tgtaaggaag gattacggcc aggagataca 1200
accagcactt tctgtggtac tcctaattac attgctcctg aaattttaag aggagaagat 1260
tatggttttc gtgttgactg gtgggctctt ggagtgtctc tgtttgagat gatggcagga 1320
aggtctccat ttgatattgt tgggagctcc gataaccctg accagaacac agaggattat 1380
45 ctcttccaag ttatttttga aaaacaaaatt cgtataccac gttctctgtc tgtaaaagct 1440
gcaagtgttc tgaagagttt tcttaataag gaccctaagg aacgattggg ttgtcatcct 1500
caaacaggat ttgctgatat tcagggacac ccgttcttcc gaaatgttga ttgggatatg 1560
atggagcaaa aacaggtggt acctcccttt aaaccaataa tttctgggga atttggtttg 1620
50 gacaactttg attctcagtt tactaatgaa cctgtccagc tcaactccaga tgacgatgac 1680
attgtgagga agattgatca gtctgaattt gaagggtttt agtatatcaa tcctcttttg 1740
atgtctgcag aagaatgtgt ctga 1764

    <210> 117
    <211> 2451
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

    <300>
    <302> PKC mu
    <310> XM007234

60 <400> 117

```

atgtatgata agatcctgct ttttcgccat gaccctacct ctgaaaacat ccttcagctg 60
 gtgaaagcgg ccagtgatat ccaggaaggg gatccttattg aagtgggtctt gtcagcttcc 120
 gccacctttg aagacttttca gattcgtccc cacgctctctt ttgttcattc atacagagct 180
 ccagctttct gtgatcactg tggagaaatg ctgtggggggc tggtagctca aggtcttaaa 240
 5 tgtgaagggg gtggtctgaa ttaccataag agatgtgcat ttaaaatacc caacaattgc 300
 agcgggtgtga ggcgagagaag gctctcaaac gtttccctca ctgggggtcag caccatcgc 360
 acatcatctg ctgaactctc tacaagtgcc cctgatgagc cccttctgca aaaatcacca 420
 tcagagtctg ttattgggtcg agagaagagg tcaaatctctc aatcatacat tggacgacca 480
 attcaccttg acaagatttt gatgtctaaa gttaaagtgc cgcacacatt tgtcatccac 540
 10 tcctacaccc ggcccacagt gtgccagtag tgcaagaagc ttctgaaggg gcttttcagg 600
 cagggcttgc agtgcaaaga ttgcagattc aactgccata aacggtgtgc accgaaagta 660
 ccaacaactc gccttggcga agtgaccatt aatggagatt tgcttagccc tggggcagag 720
 tctgatgtgg tcatggaaga agggagtgat gacaatgata gtgaaaggaa cagtgggctc 780
 atggatgata tggagaagac aatggtccaa gatgcagaga tggcaatggc agagtgccag 840
 15 aacgacagtg gcgagatgca agatccagac ccagaccacg aggacgcaa cagaaccatc 900
 agtccatcaa caagcaacaa tatcccactc atgagggtag tgcagtctgt caaacacacg 960
 aagaggaaaa gcagcacagt catgaaagaa ggatggatgg tccactacac cagcaaggac 1020
 acgctgcgga aacggcacta ttggagattg gatagcaaat gtattaccct ctttcagaat 1080
 gacacaggaa gcaggtacta caaggaaatt cctttatctg aaattttgtc tctggaacca 1140
 20 gtaaaaactt cagctttaat tcctaattggg gccaatcctc attgtttcga aatcactacg 1200
 gcaaatgtag tgtattatgt gggagaaaaa gtggtcaatc cttccagccc atcaccaaat 1260
 aacagtgttc tcaccagtgg cgttgggtgca gtagtgggga gatagccatc 1320
 cagcatgccc ttatgcccgt cattcccacg ggctcctccg tgggtacagg aaccaacttg 1380
 cacagagata tctctgtgag tatttcagta tcaaatggcc agattcaaga aaatgtggac 1440
 25 atcagcacag tatatcagat ttttcctgat gaagtactgg gttctggaca gtttggaatt 1500
 gtttatggag gaaaacatcg taaaacagga agagatgtag ctattaaaaat cattgacaaa 1560
 ttacgatttc caacaaaaca agaaagccag cttcgtaatg aggttgcaat tctacagaac 1620
 cttcatcacc ctggtgttgt aaatttggag tgtatgtttg agacgcctga aagagtgttt 1680
 gttgttatgg aaaaactcca tggagacatg ctggaaatga tcttgtcaag tgaaaagggc 1740
 30 aggttgccag agcacataac gaagttttta attactcaga tactcgtggc tttgcggcac 1800
 cttcatttta aaaatatcgt tcaactgtgac ctcaaaccag aaaatgtgtt gctagcctca 1860
 gctgacctt ttctcaggt gaaactttgt gattttgggt ttgcccggat cattggagag 1920
 aagtctttcc ggaggtcagt ggtgggtacc cccgcttacc tggctcctga ggtcctaagg 1980
 aacaagggct acaatcgctc tctagacatg tgggtctgtt gggtcatcat ctatgtaagc 2040
 35 ctaagcggca cattcccatt taatgaagat gaagacatac acgaccaaat tcagaatgca 2100
 gctttcatgt atccacaaaa tccctggaag gaaatatctc atgaagccat tgatcttatc 2160
 aacaatttgc tgcaagtaaa aatgagaagc cgctacagtg tggataagac cttgagccac 2220
 ccttggctac aggaactatca gacctggtta gatttgcgag agctggaatg caaaaatcggg 2280
 gagcgctaca tcacccatga aagtgatgac ctgaggtggg agaagtatgc aggcgagcag 2340
 40 gggctgcagt accccacaca cctgatcaat ccaagtgtca gccacagtga cactcctgag 2400
 actgaagaaa cagaaatgaa agccctcggg gagcgtgtca gcatectatg a 2451

<210> 118

45 <211> 2673

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

50 <302> PKC nu

<310> NM005813

<400> 118

atgtctgcaa ataattcccc tccatcagcc cagaagtctg tattaccac agctattcct 60
 55 gctgtgcttc cagctgcttc tccgtgttca agtcttaaga cgggactctc tgcccactc 120
 tctaattggaa gcttcagtgcc accatcactc accaactcca gaggtcagc gcatacagtt 180
 tcatttctac tgcaaatggg cctcacacgg gagagtgtta ccattgaagc ccaggaaactg 240
 tctttatctg ctgtcaagga tcttgtgtgc tccatagttt atcaaaaagt tccagagtgt 300
 ggattctttg gcatgtatga caaaattctt ctctttcgcc atgacatgaa ctcagaaaaac 360
 60 attttgcagc tgattacctc agcagatgaa atacatgaag gagacctagt ggaagtgggt 420
 ctttcagctt tagccacagt agaagacttc cagattcgct cacatactct ctatgtacat 480
 tcttataaaag ctctactttt ctgtgattac tgtgtgtgaga tgctgtgggg attggtacgt 540

	caaggactga	aatgtgaagg	ctgtggatta	aattaccata	aacgatgtgc	cttcaagatt	600
	ccaaataact	gtagtggagt	aagaaagaga	cgtctgtcaa	atgtatcttt	accaggaccc	660
	ggcctctcag	ttccaagacc	cctacagcct	gaatatgtag	cccttcccag	tgaagagtca	720
5	catgtccacc	aggaaccaag	taagagaatt	ccttcttgga	gtggctgccc	aatctggatg	780
	gaaagagatg	taatgtgcag	agtgaaggtt	ccacacacat	ttgctgttca	ctcttacacc	840
	cgtcccacga	tatgtcagta	ctgcaagcgg	ttactgaaag	gcctctttcg	ccaaggaatg	900
	cagtgtaaag	attgcaaat	caactgccat	aaacgctgtg	catcaaaagt	accaagagac	960
	tgccttggag	aggttacttt	caatggagaa	ccttccagtc	tgggaacaga	tacagatata	1020
	ccaatggata	ttgacaataa	tgacataaat	agtgatagta	gtcgggggtt	ggatgacaca	1080
10	gaagagccat	cacccccaga	agataagatg	ttcttcttgg	atccatctga	tctcgatgtg	1140
	gaaagagatg	aagaagccgt	taaaacaatc	agtccatcaa	caagcaataa	tattccgcta	1200
	atgaggggtt	tacaatccat	caagcacaca	aagaggaaga	gcagcacaa	ggtgaaggaa	1260
	gggtggatgg	tccattacac	cagcagggat	aacctgagaa	agaggcatta	ttggagactt	1320
	gacagcaaat	gtctaacatt	atcttcagaa	gaatctggat	caaagtatta	taaggaaatt	1380
15	ccacttttcag	aaattctcog	catatcttca	ccacgagatt	tcacaaacat	ttcacaaggc	1440
	agcaatccac	actgttttga	aatcattact	gatactatgg	tatacttcgt	tgggtgagaa	1500
	aatggggaca	gctctcataa	tcctgttctt	gctgccactg	gagttggact	tgatgtagca	1560
	cagagctggg	aaaaagcaat	tcgccaagcc	ctcatgcctg	ttactcctca	agcaagtgtt	1620
	tgcactttctc	cagggcaagg	gaaagatcac	aaagatttgt	ctacaagtat	ctctgtatct	1680
20	aattgtcaga	ttcaggagaa	tgtggatata	agtactgttt	accagatctt	tgcagatgag	1740
	gtgcttgggt	caggccagtt	tggcatcggt	tatggaggaa	aacatagaaa	gactgggagg	1800
	gatgtggcta	ttaaagtaat	tgataagatg	agattcccca	caaaaacaaga	aagtcaactc	1860
	cgtaatgaag	tggctatttt	acagaatttg	caccatcctg	ggattgtaaa	cctggaatgt	1920
	atgtttgaaa	cccagaacg	agtctttgtg	gtaatggaaa	agctgcatgg	agatatgttg	1980
25	gaaatgattc	tatccagtg	gaaaagtcgg	cttccagaac	gaattactaa	attcatggtc	2040
	acacagatac	ttgttgcttt	gaggaatctg	catttttaaga	atattgtgca	ctgtgattta	2100
	aagccagaaa	atgtgctgct	tgcacagca	gagccatttc	ctcaggtgaa	gctgtgtgac	2160
	tttggaattt	cacgcatcat	tgggtgaaa	tcattcagga	gatctgtggg	aggaactcca	2220
	gcatacttag	cccttgaagt	tctccggagc	aaaggttaca	accgttcctt	agatatgtgg	2280
30	tcagtgggag	ttatcatcta	tgtgagcctc	agtggcacat	ttccttttaa	tgaggatgaa	2340
	gatataaatg	accaaatacc	aaatgctgca	tttatgtacc	caccaaatacc	atggagagaa	2400
	atcttctggg	aagcaattga	cttgataaac	aatctgcttc	aagtgaagat	gagaaaacgt	2460
	tacagtgttg	acaaatctct	tagtcatccc	tggctacagg	actatcagac	ttggcttgac	2520
	cttagagaat	ttgaaactcg	cattggagaa	cgttacatta	cacatgaaag	tgatgatgct	2580
35	cgctgggaaa	tacatgcata	cacacataac	cttgatatacc	caaagcactt	cattatggct	2640
	cctaattccag	atgatatgga	agaagatcct	taa			2673
40	<210> 119						
	<211> 2121						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
45	<300>						
	<302> PKC tau						
	<310> NM006257						
	<400> 119						
50	atgtcgccat	ttcttcggat	tggcttgtcc	aactttgact	gcgggtcctg	ccagtcttgt	60
	cagggcgagg	ctgttaaccc	ttactgtgct	gtgctcgta	aagagtatgt	cgaatcagag	120
	aacgggcaga	tgtatatcca	gaaaaagcct	accatgtacc	caccttggga	cagcactttt	180
	gatgcccata	tcaacaagg	aagagtcatt	cagatcattg	tgaaggcaa	aaacgtggac	240
	ctcatctctg	aaaccacggt	ggagctctac	tcgctggctg	agaggtgcag	gaagaacaac	300
	gggaagacag	aaatatgggt	agagctgaaa	cctcaaggcc	gaatgcta	gaatgcaaga	360
55	tactttcttg	aaatgagtg	cacaaaggac	atgaatgaat	ttgagacgga	aggcttcttt	420
	gctttgcac	agcgccgggg	tgccatcagg	caggcaagg	tcaccacggt	caagtgccac	480
	gagttcactg	ccaccttctt	cccacagccc	acattttgct	ctgtctgcca	cgagtttgtc	540
	tggggcctga	acaaacagg	ctaccagtg	cgacaatgca	atgcagcaat	tcacaagaag	600
	tgtattgata	aagttatag	aaagtgcaca	ggatcagcta	tcaatagccg	agaaaccatg	660
60	ttccacaagg	agagattcaa	aattgacatg	ccacacagat	ttaaagtcta	caattacaag	720
	agcccgacct	tctgtgaaca	ctgtgggacc	ctgctgtggg	gactggcacg	gcaaggactc	780
	aagtgtgatg	catgtggcat	gaatgtgcat	catagatgcc	agacaaagg	ggccaacctt	840

	tgtggcataa	accagaagct	aatggctgaa	gcgctggcca	tgattgagag	cactcaacag	900
	gctcgctgct	taagagatac	tgaacagatc	ttcagagaag	gtccggttga	aattgggtctc	960
	ccatgctoca	tcaaaaatga	agcaaggccg	ccatgtttac	cgacaccggg	aaaaagagag	1020
	cctcagggca	tttcctggga	gtctccgttg	gatgaggtgg	ataaaatgtg	ccatcttcca	1080
5	gaacctgaac	tgaacaaaga	aagaccatct	ctgcagatta	aactaaaaat	tgaggatttt	1140
	atcttgcaca	aaatgttggg	gaaaggaagt	tttggcaagg	tcttcctggc	agaattcaag	1200
	aaaaccaatc	aatttttctgc	aataaaggcc	ttaaagaaag	atgtggtctt	gatggacgat	1260
	gatgttgagt	gcacgatggg	agagaagaga	gttcttttct	tggcctggga	gcatccgttt	1320
	ctgacgcaca	tgttttgtac	attccagacc	aaggaaaacc	tcttttttgt	gatggagtac	1380
10	ctcaacggag	gggacttaat	gtaccacatc	caaagctgcc	acaagttcga	cctttccaga	1440
	gcgacgtttt	atgctgctga	aatcattctt	ggtctgcagt	tccttcattc	caaaggaata	1500
	gtctacaggg	acctgaagct	agataacatc	ctgttagaca	aagatggaca	tatcaagatc	1560
	gcggattttg	gaatgtgcaa	ggagaacatg	ttaggagatg	ccaagacgaa	taccttctgt	1620
	gggacacctg	actacatcgc	cccagagatc	ttgctgggtc	agaaatacaa	ccactctgtg	1680
15	gactgggtgg	ccttcggggg	tctcctttat	gaaatgctga	ttggtcagtc	gcctttccac	1740
	gggcaggatg	aggaggagct	cttccactcc	atccgcatgg	acaatccctt	ttacccacgg	1800
	tggctggaga	aggaagcaaa	ggaccttctg	gtgaagctct	tcgtgcgaga	acctgagaag	1860
	aggctgggcg	tgaggggaga	catccgccag	caccttttgt	ttcgggagat	caactgggag	1920
	gaacttgaac	ggaaggagat	tgaccacccg	ttccggccga	aagtgaatc	accatttgac	1980
20	tgacgcaatt	tgcacaaaga	attcttaaac	gagaagcccc	ggctgtcatt	tgccgacaga	2040
	gcactgatca	acagcatgga	ccagaatatg	ttcaggaact	tttccttcat	gaacccccgg	2100
	atggagcggc	tgatatcctg	a				2121
25	<210> 120						
	<211> 1779						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
30	<300>						
	<302> PKC zeta						
	<310> NM2744						
	<400> 120						
35	atgccagca	ggaccgaccc	caagatggaa	gggagcggcg	gccgcgtccg	cctcaaggcg	60
	cattacgggg	gggacatctt	catcaccagc	gtggacgccg	ccacgacctt	cgaggagctc	120
	tgtgaggaag	tgagagacat	gtgtcgtctg	caccagcagc	acccgctcac	cctcaagtgc	180
	gtggacagcg	aaggtagaccc	ttgcacgggtg	tctcccaga	tggagctgga	agaggctttc	240
	cgcttgccc	gtcagtgacg	ggatgaaggc	ctcatcattc	atgttttccc	gagcaccctt	300
40	gagcagcctg	gcctgccatg	tccgggagaa	gacaaatcta	tctaccgccg	gggagccaga	360
	agatggagga	agctgtaccg	tgccaacggc	cacctcttcc	aagccaagcg	ctttaacagg	420
	agagcgtact	gcggtcagtg	cagcgagagc	atatggggcc	tcgcgaggca	aggctacagg	480
	tgcatcaact	gcaaatgctt	ggctccataag	cgctgccacg	gcctcgtccc	gctgacctgc	540
	aggaagcata	tggattctgt	catgccttcc	caagagcctc	cagtagacga	caagaacgag	600
45	gacgccgacc	ttccttccga	ggagacagat	ggaattgctt	acatttccct	atcccggaag	660
	catgacagca	ttaaagacga	ctcggaggac	cttaagccag	ttatcgatgg	gatggatgga	720
	atcaaaatct	ctcaggggct	tgggctgcag	gactttgacc	taatcagagt	catcgggcgc	780
	gggagctacg	ccaaggttct	cctggtgcgg	ttgaagaaga	atgaccaa	ttacgccatg	840
	aaagtgggtga	agaaagagct	ggtgcatgat	gacgaggata	ttgactgggt	acagacagag	900
50	aagcacgtgt	ttgagcaggc	atccagcaac	cccttccctg	tcggattaca	ctcctgcttc	960
	cagacgacaa	gtcggtttgt	cctggtcatt	gagtagctca	acggcgggga	cctgatgttc	1020
	cacatgcaga	ggcagaggaa	gctccctgag	gagcacgcc	ggttctacgc	ggccgagatc	1080
	tgcatacgcc	tcaacttctt	gcacgagagg	gggatcatct	acagggacct	gaagctggac	1140
	aacgtcctcc	tggatgcgga	cgggcacatc	aagctcacag	actacggcat	gtgcaaggaa	1200
55	ggcctgggcc	ctggtgacac	aacgagcact	ttctgcggaa	ccccgaatta	catcgcccc	1260
	gaaatcctgc	ggggagagga	gtacgggttc	agcgtggact	ggtgggcgct	gggagtcctc	1320
	atgtttgaga	tgatggccgg	gcgctccccg	ttcgacatca	tcaccgacaa	cccggacatg	1380
	aacacagagg	actacctttt	ccaagtgatc	ctggagaagc	ccatccggat	ccccgggttc	1440
	ctgtccgtca	aagcctccca	tgttttaaaa	ggatttttaa	ataaggacct	caaagagagg	1500
60	ctcggctgcc	ggccacagac	tggattttct	gacatcaagt	cccacgcgtt	cttcgcgacg	1560
	atagactggg	acttgcctgga	gaagaagcag	gcgctccctc	cattccagcc	acagatcaca	1620
	gacgactacg	gtctggacaa	ctttgacaca	cagttcacca	gcgagcccgt	gcagctgacc	1680

ccagacgatg aggatgccat aaagaggatc gaccagtcag agttcgaagg ctttgagtat 1740
 atcaacccat tattgctgtc caccgaggag tcggtgtga 1779

5 <210> 121
 <211> 576
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

10 <300>
 <302> VEGF
 <310> NM003376

<400> 121
 15 atgaactttc tgctgtcttg ggtgcatttg agccttgccct tgctgtctta cctccaccat 60
 gccaaagtggc cccaggctgc acccatggca gaaggaggag gccagaatca tcacgaagtg 120
 gtgaagttca tggatgtcta tcagcgcagc tactgccatc caatcgagac cctgggtggac 180
 atcttccagg agtaccctga tgagatcgag tacatcttca agccatcctg tgtgccccctg 240
 atgcgatgcg ggggctgctg caatgacgag ggcctggagt gtgtgcccac tgaggagtcc 300
 20 aacatcacca tgcagattat gcggatcaaa cctcaccaag gccagcacat aggagagatg 360
 agcttcctac agcacaacaa atgtgaatgc agaccaaaga aagatagagc aagacaagaa 420
 aatccctgtg gcccttgctc agagcggaga aagcatttgt ttgtacaaga tccgcagacg 480
 tgtaaatgtt cctgcaaaaa cacagactcg cgttgcaagg cgaggcagct tgagttaaac 540
 gaacgtactt gcagatgtga caagccgagg cgggtga 576

25 <210> 122
 <211> 624
 <212> DNA
 30 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> VEGF B
 <310> NM003377

35 <400> 122
 atgagccctc tgctccgccc cctgctgctc gccgcactcc tgcagctggc ccccgcccag 60
 gcccctgtct cccagcctga tgcccctggc caccagagga aagtgggtgc atggatagat 120
 gtgtatactc gcgctacctg ccagccccgg gaggtgggtg tgcccttgac tgtggagctc 180
 40 atgggcaccg tggccaaaca gctgggtgcc agctgcgtga ctgtgcagcg ctgtgggtggc 240
 tgctgcccctg acgatggcct ggagtgtgtg cccactgggc agcaccaagt ccggatgcag 300
 atcctcatga tcgggtaccc gagcagtcag ctgggggaga tgtccctgga agaacacagc 360
 cagtgtgaat gcagacctaa aaaaaaggac agtgctgtga agccagacag ggctgccact 420
 ccccaccacc gtccccagcc ccgttctgtt ccgggctggg actctgcccc cggagcacc 480
 45 tcccagctg acatcaccca tcccactcca gcccagggc cctctgcccc cgctgcacc 540
 agcaccacca gcgcctgac ccccggaact gccgcgccg ctgccgacgc cgcagcttcc 600
 tccgttgcca aggcgggggc ttag 624

50 <210> 123
 <211> 1260
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

55 <300>
 <302> VEGF C
 <310> NM005429

<400> 123
 60 atgcacttgc tgggcttctt ctctgtggcg tgttctctgc tggccgctgc gctgctccc 60
 ggtcctcgcg aggcgcccgc cgcgcgccgc gccttcgagt cgggactcga cctctcggac 120
 gcgagagccc acgcgggcga ggccacggct tatgcaagca aagatctgga ggagcagtta 180

5 cggtctgtgtt ccagtgtaga tgaactcatg actgtactct acccagaata ttggaaaatg 240
 tacaagtgtc agctaaggaa aggaggctgg caacataaca gagaacaggc caacctcaac 300
 tcaaggacag aagagactat aaaattttgct gcagcacatt ataatacaga gatcttgaaa 360
 agtattgata atgagtgagg aaagactcaa tgcattgccac gggaggtgtg tatagatgtg 420
 10 gggaaggagt ttggagtcgc gacaaacacc ttcttttaaac ctccatgtgt gtccgtctac 480
 agatgtgggg gttgctgcaa tagtgagggg ctgcagtgc tgaacaccag caccagctac 540
 ctacagcaaga cgttatttga aattacagtg cctctctctc aaggcccaa accagtaaca 600
 atcagttttg ccaatcacac ttctgtccga tgcattgtct aactggatgt ttacagacaa 660
 15 gttcattcca ttattagacg ttccctgccg gcaacactac cacagtgtca ggcagcgaac 720
 aagacctgcc ccaccaatta catgtggaat aatcacatct gcagatgcct ggctcaggaa 780
 gattttatgt ttctctcgga tgctggagat gactcaacag atggattcca tgacatctgt 840
 ggaccaaaca aggagctgga tgaagagacc tgctcagtgt tctgcagagc ggggcttcgg 900
 cctgccagct gtggacccca caaagaacta gacagaaact catgccagtg tgtctgtaaa 960
 20 aacaaactct tccccagcca atgtggggcc aaccgagaat ttgatgaaaa cacatgccag 1020
 15 tgtgtatgta aaagaacctg cccagaaaat caaccctaa atcctggaaa atgtgcctgt 1080
 gaatgtacag aaagtccaca gaaatgcttg ttaaaaggaa agaagttcca ccaccaaaca 1140
 tgcagctggt acagacggcc atgtacgaac cgccagaagg cttgtgagcc aggattttca 1200
 tatagtgaag aagtgtgtcg ttgtgtccct tcatattgga aaagaccaca aatgagctaa 1260

 20 <210> 124
 <211> 1074
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 25 <300>
 <302> VEGF D
 <310> AJ000185

 30 <400> 124
 atattcaaaa tgtacagaga gtgggtagtg gtgaatgttt tcatgatgtt gtacgtccag 60
 ctggtgcagg gctccagtaa tgaacatgga ccagtgaagc gatcatctca gtccacattg 120
 gaacgatctg aacagcagat cagggtctgt tctagtttgg aggaactact tcgaattact 180
 35 cactctgagg actggaagct gtggagatgc aggtctgagg tcaaaagttt taccagtatg 240
 gactctcgct cagcatccca tccgtccact aggtttgcgg caactttcta tgacattgaa 300
 acactaaaag ttatagatga agaattggcaa agaactcagt gcagccctag agaaacgtgc 360
 gtggagggtg ccagtgaagt ggggaagagt accaacacat tcttcaagcc ccttgtgtg 420
 aacgtgttcc gatgtggtgg ctgttgcaat gaagagagcc ttatctgtat gaacaccagc 480
 40 acctcgtaca ttccaaaca gctctttgag atatcagtgc ctttgacatc agtacctgaa 540
 ttagtgccctg ttaaagttgc caatcataca ggttgtaagt gcttgccaac agccccccgc 600
 catccatact caattatcag aagatccatc cagatccctg aagaagatcg ctgttcccat 660
 tccaagaaac ttgtcctat tgacatgcta tgggtagtca acaaatgtaa atgtgttttg 720
 caggaggaaa atccacttgc gggaacagaa gccactctc atctccagga accagctctc 780
 45 tgtggggccac acatgatgtt tgacgaagat cgttgcgagt gtgtctgtaa aacaccatgt 840
 cccaaagatc taatccagca ccccaaaaac tgcagttgct ttgagtgcga agaaagtctg 900
 gagacctgct gccagaagca caagctatct caccagaca cctgcagctg tgaggacaga 960
 tgcccccttc ataccagacc atgtgcaagt ggcaaaacag catgtgcaaa gcattgcccgc 1020
 tttccaaagg agaaaagggc tgcccagggg cccacagcc gaaagaatcc ttga 1074

 50 <210> 125
 <211> 1314
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 55 <300>
 <302> E2F
 <310> M96577

 60 <400> 125
 atggccttgg ccggggcccc tgcgggcggc ccatgcgcgc cggcgctgga ggccctgctc 60
 ggggccccgc cgctgcggct gctcgactcc tcgcagatcg tcatcatctc cgccgcgcag 120


```

gacgccagcg ccccgccggc tcccaccggc cccgcggcgc ccgccgccgg cccctgcgac 180
cctgacctgc tgcctcttcgc cacaccgcag gcgccccggc ccacacccag tgcgccgcgg 240
cccgcgctcg gccgcccggc ggtgaagcgg aggtcggacc tggaaactga ccatcagtac 300
ctggccgaga gcagtgggccc agctcggggc agaggccgcc atccaggaaa aggtgtgaaa 360
5 tccccggggg agaagtcacg ctatgagacc tcaactgaatc tgaccaccaa gcgcttcctg 420
gagctgctga gccactcggc tgacgggtgc gtcgacctga actgggctgc cgaggtgctg 480
aagggtcaga agcggcgcat ctatgacatc accaacgtcc ttgagggcat ccagctcatt 540
gccaagaagt ccaagaacca catccagtgg ctgggcagcc acaccacagt gggcgctcggc 600
ggacggcctt aggggttgac ccaggacctc cgacagctgc aggagagcga gcagcagctg 660
10 gaccacctga tgaatatctg tactacgcag ctgcgcctgc tctccgagga cactgacagc 720
cagcgccctg cctacgtgac gtgtcaggac cttcgtagca ttgcagaccc tgcagagcag 780
atggttatgg tgatcaaagc cctccttgag acccagctcc aagccgtgga ctcttcggag 840
aacttttcaga tctcccttaa gagcaaacaa ggcccgatcg atgttttctt gtgccctgag 900
gagaccgtag gtgggatcag ccctgggaag accccatccc aggaggtcac ttctgaggag 960
15 gagaacaggg ccactgactc tgccaccata gtgtcaccac caccatcatc tccccctca 1020
tccctcacca cagatcccag ccagtctcta ctcagcctgg agcaagaacc gctgttgtcc 1080
cggatgggca gcctgcgggc tcccgtggac gaggaccgcc tgtccccgct ggtggcggcc 1140
gactcgctcc tggagcatgt gcgggaggac ttctccggcc tccctccctga ggagttcatc 1200
agcctttccc caccacacga ggccctcgac taccacttcg gcctcgagga gggcgagggc 1260
20 atcagagacc tcttcgactg tgactttggg gacctcacc ccttgattt ctga 1314

```

```

<210> 126
<211> 166
25 <212> DNA
    <213> Human papillomavirus

```

```

<300>
<302> EBER-1
30 <310> Jo2078

```

```

<400> 126
ggacctacgc tgccttagag gttttgctag ggaggagacg tgtgtggctg tagccaccgc 60
35 tcccggttac aagtcccggg tggtagggac ggtgtctgtg gttgtcttcc cagactctgc 120
tttctgccgt cttcgggtcaa gtaccagctg gtggtccgca tgtttt 166

```

```

<210> 127
<211> 172
40 <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

```

```

<300>
<302> EBER-2
45 <310> J02078

```

```

<400> 127
ggacagccgt tgccttagtg gtttcggaca caccgccaac gctcagtgcg gtgctaccga 60
50 cccgaggtca agtcccgggg gaggagaaga gaggcttccc gcctagagca tttgcaagtc 120
aggattctct aatccctctg ggagaagggt attcggcttg tccgctattt tt 172

```

```

<210> 128
<211> 651
55 <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

```

```

<300>
<302> NS2
60 <310> AJ238799

```

```

<400> 128

```

```

5  atggaccggg agatggcagc atcgtgcgga ggcgcgggtt tcgtaggctc gatactcttg 60
   accttgtcac cgcactataa gctgttcctc gctaggctca tatggtggtt acaatatattt 120
   atcaccaggg ccgaggcaca cttgcaagtg tggatcccc ccctcaacgt tcggggggggc 180
   cgcgatgccg tcatacctcct cacgtgcgcg atccacccag agctaatactt taccatcacc 240
   aaaatcttgc tcgccatact cgggtccactc atggtgctcc aggctggtat aaccaaagtg 300
   ccgtacttcg tgcgcgcaca cgggctcatt cgtgcatgca tgctggtgcg gaaggttgct 360
   ggggggtcatt atgtccaaat ggctctcatg aagttggccg cactgacagg tacgtacgtt 420
   tatgaccatc tcacccact gcgggactgg gccacgcgg gcctacgaga ccttgcggtg 480
   gcagttgagc ccgtcgtctt ctctgatatg gagaccaagg ttatcacctg gggggcagac 540
10 accgcggcgt gtggggacat catcttgggc ctgcccgtct ccgccgcag ggggagggag 600
   atacatctgg gaccggcaga cagccttgaa gggcaggggt ggcgactcct c 651

```

```

15 <210> 129
   <211> 161
   <212> DNA
   <213> Hepatitis C virus

```

```

20 <300>
   <302> NS4A
   <310> AJ238799

```

```

25 <400> 129
   gcacctgggt gctggtaggc ggagtcctag cagctctggc cgcgtattgc ctgacaacag 60
   gcagcgtggg cattgtgggc aggatcatct tgtccggaag gccggccatc attcccagac 120
   ggggaagtcct ttaccgggag ttcgatgaga tggaagagtg c 161

```

```

30 <210> 130
   <211> 783
   <212> DNA
   <213> Hepatitis C virus

```

```

35 <300>
   <302> NS4B
   <310> AJ238799

```

```

40 <400> 130
   gcctcacacc tcccttacat cgaacaggga atgcagctcg ccgaacaatt caaacagaag 60
   gcaatcgggt tgctgcaaac agccaccaag caagcggagg ctgctgctcc cgtgggtggaa 120
   tccaagtggc ggaccctcga agccttcttg gcgaagcata tgtggaattt catcagcggg 180
   atacaatatt tagcaggctt gtccactctg cctggcaacc ccgcgatagc atcactgatg 240
   gcattcacag cctctatcac cagcccgtc accaccaac ataccctcct gtttaacatc 300
   ctggggggat ggggtggccgc ccaacttget cctccagcgc ctgcttctgc tttcgtaggc 360
45 gccggcatcg ctggagcggc tgttggcagc ataggccttg ggaagggtgt tgtggatatt 420
   ttggcagggt atggagcagg ggtggcaggc gcgctcgtgg cctttaagggt catgagcggc 480
   gagatgccct ccaccgagga cctggttaac ctactcctg ctatcctctc ccttggcgcc 540
   ctagtctgct gggctcgtgtg cgcagcgata ctgcgtcggc acgtggggcc aggggagggg 600
   gctgtgcagt ggatgaaccg gctgatagcg ttgcgttcgc ggggtaacca cgtctccccc 660
50 acgcactatg tgcctgagag cgacgtgca gcacgtgtca ctcagatcct ctctagtctt 720
   accatcactc agctgctgaa gaggcttcac cagtggatca acgaggactg ctccacgcca 780
   tgc 783

```

```

55 <210> 131
   <211> 1341
   <212> DNA
   <213> Hepatitis C virus

```

```

60 <300>
   <302> NS5A
   <310> AJ238799

```

<400> 131
 5 tccggctcgt ggctaagaga tgtttgggat tggatatgca cgggtgtgac tgatttcaag 60
 acctggctcc agtccaagct cctgcccgcga ttgccgggag tcccccttctt ctcatgtcaa 120
 cgtgggtaca agggagctctg gcggggcgac ggcacatgac aaaccacctg cccatgtgga 180
 gcacagatca ccggacatgt gaaaaacggg tccatgagga tcgtggggcc taggacctgt 240
 agtaacacgt ggcatggaac attccccatt aacgcgtaca ccacggggccc ctgcacgccc 300
 tccccggcgc caaattatct tagggcgctg tggcgggtgg ctgctgagga gtacgtggag 360
 10 gttacgcggg tgggggattt ccactacgtg acgggcatga ccactgacaa cgtaaagtgc 420
 ccgtgtcagg ttccggcccc cgaattcttc acagaagtgg atggggtgcg gttgcacagg 480
 tacgctccag cgtgcaaacc cctcctacgg gaggaggtca cattcctggt cgggctcaat 540
 caataacctg tgggtcaca gctcccatgc gagcccgaac cggacgtagc agtgctcact 600
 tccatgctca ccgacccctc ccacattacg gcggagacgg ctaagcgtag gctggccagg 660
 15 ggatctcccc cctccttggc cagctcatca gctagccagc tgtctgcgcc ttccctgaag 720
 gcaacatgca ctaccctgca tgactccccg gacgctgacc tcatcgaggc caacctcctg 780
 ttggcggcagg agatgggcgg gaacatcacc cgcggtggag cagaaaataa ggtagtaatt 840
 ttggactctt tcgagccgct ccaagcggag gaggatgaga gggaaagtac cgttccggcg 900
 gagatcctgc ggaggtccag gaaattccct cgagcgatgc ccataatgggc acgcccggat 960
 20 tacaaccctc cactgttaga gtctgtgaag gacccggact acgtccctcc agtggtacac 1020
 ggggtgtccat tgccgcctgc caaggccctc ccgataccac ctccacggag gaaggaggacg 1080
 gttgtcctgt cagaatctac cgtgtcttct gccttggcgg agctcgccac aaagaccttc 1140
 ggcagctccg aatcgtcggc cgtcgacagc ggcacggcaa cggcctctcc tgaccagccc 1200
 tccgacgacg gcgacgcggg atccgacgtt gagtcgtact cctccatgcc ccccttgag 1260
 25 ggggagccgg gggatcccga tctcagcgac ggggtcttgg ctaccgtaag cgaggaggct 1320
 agtgaggacg tcgtctgctg c 1341

<210> 132
 <211> 1772
 30 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 <302> NS5B
 35 <310> AJ238799

<400> 132
 40 tcgatgtcct acacatggac aggcgcctct atcacgccat gcgctgcgga ggaaaccaag 60
 ctgcccataca atgcactgag caactctttg ctccgtcacc acaacttggg ctatgtctaca 120
 acatctcgca gcgcaagcct gcggcagaag aaggtcacct ttgacagact gcaggctcctg 180
 gacgaccact accgggacgt gctcaaggag atgaaggcga aggcgtccac agttaaggct 240
 aaactctctat ccgtgagga agcctgtaag ctgacgccc cacttcggc cagatctaaa 300
 tttggctatg cgtccggaac ctatccagca aggcggttaa ccacatccgc 360
 45 tccgtgtgga aggacttgct ggaagacact gagacaccaa ttgacaccac catcatggca 420
 aaaaatgagg ttttctgctg ccaaccagag aaggggggccc gcaagccagc tcgccttctc 480
 gtattcccag atttgggggt tcgtgtgtgc gagaaaatgg ccctttacga tgtggtctcc 540
 accctccctc aggcctgtat gggctcttca tacggattcc aatactctcc tggacagcgg 600
 gtcgagttcc tgggtgaatgc ctggaaagcg aagaaatgcc ctatgggctt cgcatatgac 660
 acccgctgtt ttgactcaac ggtcactgag aatgacatcc gtgttgagga gtcaatctac 720
 50 caatgttgtg acttggcccc cgaagccaga caggccataa ggtcgctcac agagcggctt 780
 tacatcgggg gccccctgac taattctaaa gggcagaact gcggctatcg ccggtgccgc 840
 gcgagcgggt tactgacgac cagctgcggg aataccctca catgttactt gaaggccgct 900
 gcggcctgtc gactgtcgaa gctccaggac tgcacgatgc tcgtatgcgg agacgacctt 960
 55 gtogttatct gtgaaagcgc ggggacccaa gaggacgagg cgagcctacg ggcccttcacg 1020
 gaggctatga ctagatactc tgccccctc ggggacccgc ccaaaccaga atacgacttg 1080
 gagttgataa catcatgctc ctccaatgtg tcagtcgcgc acgatgcac tggcaaaagg 1140
 gtgtactatc tcaccctgta cccaccacc ccccttgccg gggctgcgtg ggagacagct 1200
 agacacactc cagtcgaatc ctggctaggc aacatcatca tgtatgcgcc caccttgttg 1260
 60 gcaaggatga tcctgatgac tcatctcttc tccatccttc tagctcagga acaacttgaa 1320
 aaagccctag attgtcagat ctacggggcc tgttactcca ttgagccact tgacctacct 1380
 cagatcattc aacgactcca tggccttagc gcattttcac tccatagtta ctctccagg 1440
 gagatcaata ggggtggcttc atgcctcagg aaacttgggg taccgccctt gcgagtcctg 1500

agacatcggg ccagaagtgt ccgcgctagg ctactgtccc aggggggggag ggctgccact 1560
 tgtgggcaagt acctcttcaa ctgggcagta aggaccaagc tcaaaactcac tccaatccccg 1620
 gctgogtccc agttggattt atccagctgg ttogttgctg gttacagcgg gggagacata 1680
 tatcacagcc tgtctcgtgc ccgaccccg cgggttcattgt ggtgcctact cctactttct 1740
 5 gtaggggtag gcatctatct actccccaac cg 1772

<210> 133
 <211> 1892
 10 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 <302> NS3
 15 <310> AJ238799

<400> 133
 cgctattac ggctactcc caacagaagc gaggcctact tggctgcac atcactagcc 60
 tcacaggccg ggacaggaac caggtcgagg gggaggtcca agtggctcc accgcaacac 120
 20 aatctttcct ggcgacctgc gtcaatggcg tgtgttgag tgtctatcat ggtgccggct 180
 caaagaccct tgccggccca aagggcccaa tcacccaaat gtacaccaat gtggaccagg 240
 acctcgtcgg ctggcaagcg ccccccgggg cgcgttcctt gacaccatgc acctgcggca 300
 gctcggaact ttacttggtc acgaggcatg ccgatgtcat tccggtgcgc cggcggggcg 360
 acagcagggg gaggctactc tccccaggc ccgtctccta cttgaagggc tcttcggggc 420
 25 gtccactgct ctgcccctcg gggcacgctg tgggcatctt tcgggctgcc gtgtgcaccc 480
 gaggggttgc gaaggcgggt gactttgtac ccgtcgagtc tatggaaacc actatgcggg 540
 ccccggtctt cacggacaac tcgtccctc cggccgtacc gcagacattc caggtggccc 600
 atctacacgc ccctactggg agcggcaaga gcactaagg gcccgtgcgc tatgcagccc 660
 aagggtataa ggtgcttgtc ctgaaccogt ccgtcgccgc caccctaggg ttcggggcgt 720
 30 atatgtctaa ggcacatggg atcgacccta acatcagaac cggggtaagg accatcacca 780
 cgggtgcccc catcacgtac tccacctatg gcaagttct tgcgcaggg ggttgctctg 840
 ggggcgccta tgacatcata atatgtgat agtgccactc aactgactcg accactatcc 900
 tgggcacatc cagatcctg gaccaagcgg agacggctgg agcgcgactc gtcgtgctcg 960
 ccaccgtac gcctccggga tcggtcaccc tgccacatcc aaacatcgag gaggtggctc 1020
 35 tgtccagcac tggagaaatc cccttttatg gcaaagccat ccccatcgag accatcaagg 1080
 gggggaggga cctcattttc tgccattcca agaagaaatg tgatgagctc gccgcgaagc 1140
 tgtccggcct cggactcaat gctgtagcat attaccgggg ccttgatgta tccgtcatac 1200
 caactagcgg agacgtcatt gtcgtagcaa cggacgctct aatgacgggc tttaccggcg 1260
 atttcgactc agtgatcgac tgcaatacat gtgtcaccca gacagtcgac ttcagcctgg 1320
 40 acccgacctt caccattgag acgacgaccg tgccacaaga cgcggtgtca cgctcgagc 1380
 ggcgaggcag gactggtagg ggcaggatgg gcatttacag gtttgtgact ccaggagaac 1440
 ggccctcggg catgttcgat tcctcggttc tgtgcgagtg ctatgacgcg ggctgtgctt 1500
 ggtacagact gagacctcag gagagttgag ggcttaccta aacacaccag 1560
 ggttgccgt ctgccaggac catctggagt tctgggagag cgtctttaca ggctcaccc 1620
 45 acatagacgc ccatttcttg tcccagacta agcaggcagg agacaacttc ccctacctgg 1680
 tagcatacca ggctacggtg tgcgccaggg ctcaggctcc acctccatcg tgggacaaaa 1740
 tgtggaagtg tctcatacgg ctaaagccta cgctgcacgg gccaacgccc ctgctgtata 1800
 ggctgggagc cgttcaaaac gaggttacta ccacacacc cataacaaaa tacatcatgg 1860
 50 catgcatgtc ggctgacctg gaggtcgtca cg 1892

<210> 134
 <211> 822
 <212> DNA
 55 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> stmn cell factor
 <310> M59964

60 <400> 134
 atgaagaaga cacaacttg gattctcaat tgcatttatc ttcagctgct cctatttaaat 60

```

cctctcgtca aaactgaagg gatctgcagg aatcgtgtga ctaataatgt aaaagacgtc 120
actaaattgg tggcaaactct tccaaaagac tacatgataa ccctcaaata tgtccccggg 180
atggatgttt tgccaagtca ttgttggata agcgagatgg tagtacaatt gtcagacagc 240
ttgactgata ttctggacaa gttttcaaat atttctgaag gcttgagtaa ttattccatc 300
5 atagacaaac ttgtgaatat agtcgatgac cttgtggagt gcgtcaaaga aaactcatct 360
aaggatctaa aaaaatcatt caagagccca gaaccaggc tctttactcc tgaagaattc 420
tttagaattt ttaatagatc cattgatgcc ttcaaggact ttgtagtggc atctgaaact 480
agtgattgtg tggtttcttc aacattaagt cctgagaaag attccagagt cagtgtcaca 540
aaaccattta tgttaccccc tgttgcagcc agctccctta ggaatgacag cagtagcagt 600
10 aataggaagg ccaaaaatcc ccctggagac tccagcctac actgggcagc catggcattg 660
ccagcattgt tttctcttat aattggcttt gcttttggag ccttatactg gaagaagaga 720
cagccaagtc ttacaagggc agttgaaaat atacaaatta atgaagagga taatgagata 780
agtatgttgc aagagaaaga gagagagttt caagaagtgt aa 822

15
<210> 135
<211> 483
<212> DNA
<213> Homo sapiens

20
<300>
<302> TGFalpha
<310> AF123238

25
<400> 135
atggtccctt cggtcggaca gctcgccctg ttcgctctgg gtattgtgtt ggctgcgtgc 60
caggcccttg agaacagcac gtccccgtg agtgcagacc cgcccggtgg tgcagcagtg 120
gtgtcccatt ttaatgactg cccagattcc cacactcagt tctgcttcca tggaacctgc 180
30 aggttttttg tgcaggagga caagccagca tgtgtctgcc attctgggta cgttggtgca 240
cgctgtgagc atgcggaccc cctggccgtg gtggttgcca gccagaagaa gcaggccatc 300
accgccttgg tgggtggtct catcgtggcc ctggctgtcc ttatcatcac atgtgtgctg 360
atacactgct gccaggtccg aaaacactgt gagtgggtgc gggccctcat ctgccggcac 420
gagaagccca ggcgccctct gaagggaaga accgcttgct gccactcaga aacagtggtc 480
35 tga 483

<210> 136
<211> 1071
<212> DNA
40 <213> Homo sapiens

<300>
<302> GD3 synthase
<310> NM003034

45
<400> 136
atgagccctt gcgggcgggc ccggcgacaa acgtccagag gggccatggc tgtactggcg 60
tggaagttcc cgcggaacct gctgccatg ggagccagtg ccctctgtgt cgtggctctc 120
50 tgttggctct acatcttccc cgtctaccgg ctgcccacag agaaagagat cgtgcagggg 180
gtgctgcaac agggcacagg gtggaggagg aaccagaccg cggccagagc gttcaggaaa 240
caaatggaag actgctgcga ccctgcccat ctctttgcta tgactaaaat gaattccctc 300
atgggggaaga gcatgtggta tgacggggag tttttatact cattcaccat tgacaattca 360
acttactctc tcttcccaca ggcaacccca ttccagctgc cattgaagaa atgcgcggtg 420
55 gtgggaaatg gtgggattct gaagaagagt ggctgtggcc gtcaaataga tgaagcaaat 480
tttgtcatgc gatgcaatct ccctcctttg tcaagtgaat aactaagga tgttggatcc 540
aaaagtcagt tagtgacagc taatcccagc ataattcggc aaaggtttca gaaccttctg 600
60 tgggtccagaa agacatttgt ggacaacatg ggaacacag ccatctttga gggtttatta tacactgtca 720
gatgttgggt ccaatcaaac agtgctgttt gccaacccca actttctgcg tagcattgga 780
aagttctgga aaagtagagg aatccatgcc aagcgctgt ccacaggact ttttctggtg 840
agcgcagctc tgggtctctg tgaagaggtg gccatctatg gcttctggcc cttctctgtg 900
aatatgcatg agcagcccat cagccaccac tactatgaca acgtcttacc ctttcttggc 960

```

```

ttccatgccg  tgcccagagga  atttctccaa  ctctgggtatc  ttcataaaaat  cgggtgcactg  1020
agaatgcagc  tggaccccatg  tgaagatacc  tcaactccagc  ccacttccta  g              1071

```

5 <210> 137
 <211> 744
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

10 <300>
 <302> FGF14
 <310> NM004115

```

<400> 137
15 atgggcgcggg  ccacgcctag  cggcttgatc  cgccagaagc  ggcaggcgcg  ggagcagcac  60
   tgggaccggc  cgtctgccag  caggaggcgg  agcagcccca  gcaagaaccg  cgggctctgc  120
   aacggcaacc  tgggtgatat  cttctccaaa  gtgcgcacat  tcggcctcaa  gaagcgcagg  180
   ttgcggcgcc  aagatcccca  gctcaagggt  atagtgacca  gggtatattg  caggcaaggc  240
   tactacttgc  aaatgcaccc  cgatggagct  ctcatgggaa  ccaaggatga  cagcactaat  300
20 tctacactct  tcaacctcat  accagtggga  ctacgtgttg  ttgccatcca  gggagtgaaa  360
   acagggttgt  atatatccat  gaatggagaa  gggtacctct  acccatcaga  actttttacc  420
   cctgaatgca  agtttaaaaga  atctgttttt  gaaaattatt  atgtaatcta  ctcatccatg  480
   ttgtacagac  aacaggaatc  tggtagagcc  tgggtttttg  gattaaataa  ggaagggcaa  540
   gctatgaaag  ggaacagagt  aaagaaaacc  aaaccagcag  ctcattttct  acccaagcca  600
25 ttggaagtgt  ccattgtacc  agaaccatct  ttgcatgatg  ttggggaaac  ggtcccgaag  660
   cctggggtga  cgccaagtaa  aagcacaagt  gcgtctgcaa  taatgaatgg  aggcaaacca  720
   gtcaacaaga  gtaagacaac  atag              744

```

30 <210> 138
 <211> 1503
 <212> DNA
 <213> Human immunodeficiency virus

35 <300>
 <302> gag (HIV)
 <310> NC001802

```

<400> 138
40 atgggtgcga  gagcgtcagt  attaagcggg  ggagaattag  atcgatggga  aaaaattcgg  60
   ttaaggccag  ggggaaagaa  aaaatataaa  ttaaaacata  tagtatgggc  aagcaggag  120
   ctagaacgat  tcgcagttaa  tcctggcctg  ttagaaacat  cagaaggctg  tagacaaata  180
   ctgggacagc  tacaaccatc  ccttcagaca  ggatcagaag  aacttagatc  attatataat  240
   acagtagcaa  ccctctattg  tgtgcatcaa  aggatagaga  taaaagacac  caaggaagct  300
45 ttagacaaga  tagaggaaga  gcaaaaacaa  agtaagaaaa  aagcacagca  agcagcagct  360
   gacacaggac  acagcaatca  ggtcagccaa  aattacccta  tagtgcagaa  catccagggg  420
   caaatggtag  atcaggccat  atcacctaga  actttaaatg  catgggtaaa  agtagtagaa  480
   gagaaggctt  tcagcccaga  agtgataccc  atgttttcag  cattatcaga  aggagccacc  540
   ccacaagatt  taaacaccat  gctaaacaca  gtggggggac  atcaagcagc  catgcaaatg  600
50 ttaaaagaga  ccattcaatga  ggaagctgca  gaatgggata  gagtgcaccc  agtgcattga  660
   gggcctattg  caccaggcca  gatgagagaa  ccaaggggaa  gtgacatagc  aggaactact  720
   agtacccttc  aggaacaaat  aggatggatg  acaaaataat  cacctatccc  agtaggagaa  780
   atttataaaa  gatggataat  cctgggatta  aataaaaatg  taagaatgta  tagccctacc  840
   agcattctgg  acataagaca  aggaccaaag  gaacccttta  gagactatgt  agaccggttc  900
55 tataaaactc  taagagccga  gcaagcttca  caggaggtaa  aaaattggat  gacagaaacc  960
   ttgttggtag  aaaatgcgaa  ccagatttgt  aagactatgt  taaaagcatt  gggaccagcg  1020
   gctacactag  aagaaatgat  gacagactgt  caggagtag  gaggaccggg  ccataaggca  1080
   agagttttgg  ctgaagcaat  gagccaagta  acaaaattcag  ctaccataat  gatgcagaga  1140
   ggcaatttta  ggaaccaaag  aaagatttgt  aagtgtttca  attgtggcaa  agaagggcac  1200
60 acagccagaa  attgcagggc  ccctaggaaa  aagggctgtt  ggaaatgtgg  aaaggaagga  1260
   caccaaatga  aagattgtac  tgagagacag  gctaattttt  tagggaagat  ctggccttcc  1320
   tacaagggaa  ggccagggaa  ttttcttcag  agcagaccag  agccaacagc  cccaccagaa  1380

```

```

gagagcttca ggtctggggt agagacaaca actccccctc agaagcagga gccgatagac 1440
aaggaactgt atcctttaac ttccctcagg tcaactcttg gcaacgaccc ctcgtcacaa 1500
taa                                              1503

```

5

```

<210> 139
<211> 1101
<212> DNA
<213> Human immunodeficiency virus

```

10

```

<300>
<302> TARBP2
<310> NM004178

```

15

```

<400> 139
atgagtgaag aggagcaagg ctccggcact accacgggct gcgggctgcc tagtatagag 60
caaatgctgg ccgccaaccc aggcaagacc ccgatcagcc ttctgcagga gtatgggacc 120
agaatagggga agacgcctgt gtacgacctt ctcaaagccg agggccaagc ccaccagcct 180
aatttcacct tccgggtcac cgttggcgac accagctgca ctggtcaggg cccagcaag 240
aaggcagcca agcacaaggc agctgaggtg gccctcaaac acctcaaagg ggggagcatg 300
ctggagccgg ccctggagga cagcagttct tttctcccc tagactcttc actgcctgag 360
gacattccgg tttttactgc tgcagcagct gctaccccag ttccatctgt agtcctaacc 420
aggagccccc ccatggaact gcagccccc gtctccctc agcagtctga gtgcaacccc 480
gttggtgctc tgcaggagct ggtggtgcag aaaggctggc ggttgccgga gtacacagtg 540
accaggaggt ctgggccagc ccaccgcaaa gaattcacca tgacctgtcg agtggagcgt 600
ttcattgaga ttgggagtg cacttccaaa aaattggcaa agcggaatgc ggcgccaaa 660
atgctgcttc gagtgcacac ggtgcctctg gatgcccggt atggcaatga ggtggagcct 720
gatgatgacc acttctccat tgggtgtgggc ttccgcctgg atggtcttcg aaaccggggc 780
ccaggttgca cctgggatc tctacgaaat tcagtaggag agaagatcct gtccctccgc 840
agttgctccc tgggctccct gggtgccctg ggccctgcct gctgccgtgt cctcagttag 900
ctctctgagg agcaggcctt tcacgtcagc tacctggata ttgaggagct gagcctgagt 960
ggactctgcc agtgccctgt ggaactgtcc accagccgg ccactgtgtg tcatggctct 1020
gcaaccacca gggaggcagc ccgtggtgag gctgcccgcc gtgccctgca gtacctcaag 1080
atcatggcag gcagcaagtg a                                              1101

```

35

```

<210> 140
<211> 219
<212> DNA
<213> Human immunodeficiency virus

```

40

```

<300>
<302> TAT (HIV)
<310> U44023

```

45

```

<400> 140
atggagccag tagatcctag cctagagccc tggaagcatc caggaagtca gcctaagact 60
gcttgtagca cttgctattg taaagagtgt tgctttcatt gccaaagttg tttcataaca 120
aaaggcttag gcatctccta tggcaggaag aagcggagac agcgacgaag aactcctcaa 180
ggatcatcaga ctaatcaagt ttctctatca aagcagtaa                                              219

```

50

```

<210> 141
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

```

55

```

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Sense-Strang
        (R1A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz
        ist

```

60

<400> 141
ccaucucgaa aagaaguuaa ga 22

5 <210> 142
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (R1B) einer dsRNA, die
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

15 <400> 142
ucuuaacuuc uuuucgagau gguu 24

20 <210> 143
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

25 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(R2A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1- Sequenz
ist

30 <400> 143
uauagguucc aggcugcug ua 22

35 <210> 144
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

40 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(R3A) einer dsRNA, die homolog zur Sequenz des MDR
1-Gens ist

45 <400> 144
ccagagaagg ccgcaccugc au 22

50 <210> 145
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

55 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (R3B) einer dsRNA, die
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

60 <400> 145
augcaggugc ggccuucucu ggcu 24

<210> 146
<211> 21

<212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

5 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
 (R4A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz
 ist

10 <400> 146
 ccaucucgaa aagaaguuaa g 21

15 <210> 147
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

20 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (R4B) einer dsRNA, die
 komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

25 <400> 147
 uaacuucuuu ucgagauggg u 21

30 <210> 148
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

35 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
 (S1A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
 GFP-Sequenz ist

40 <400> 148
 ccacaugaag cagcacgacu uc 22

45 <210> 149
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

50 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (S1B) einer dsRNA, die
 komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

55 <400> 149
 gaagucgugc ugcuucaugu gg 22

60 <210> 150
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (S7A) einer dsRNA, die homolog

zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

5 <400> 150
ccacaugaag cagcagacu u 21

10 <210> 151
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

15 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S7B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

20 <400> 151
gucgugcugc uucauguggu c 21

25 <210> 152
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

30 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (R2B) einer dsRNA, die
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

35 <400> 152
uacagcaagc cuggaaccua uagc 24

40 <210> 153
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

45 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(K1A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der
Neomycin-Sequenz ist

50 <400> 153
acaggaugag gaucguuucg ca 22

55 <210> 154
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

60 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (K1B) einer dsRNA, die
komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist

<400> 154
ugcgaaacga uccucauccu gu 22

5 <210> 155
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(K3A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der
Neomycin-Sequenz ist

<400> 155
gaugaggauc guuucgcaug a 21

15 <210> 156
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

20 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (K3B) einer dsRNA, die
komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist

25 <400> 156
augcgaaacg auccucaucc u 21

30 <210> 157
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

35 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(K2A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der
Neomycin-Sequenz ist

40 <400> 157
acaggaugag gaucguuucg caug 24

45 <210> 158
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

50 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (K2B) einer dsRNA, die
komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist

55 <400> 158
ugcgaaacga uccucauccu gucu 24

60 <210> 159
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S4B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP-bzw. GFP-Sequenz ist

5 <400> 159
gaagucgugc ugcuucaugu gguc 24

10 <210> 160
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

15 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(PKC1 A) einer dsRNA, die homolog zur
Proteinkinase C-Sequenz ist

20 <400> 160
cuucuccgcc ucacaccgcu gcaa 24

25 <210> 161
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

30 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (PKC2 B) einer dsRNA, die
komplementär zur Proteinkinase C-Sequenz ist

35 <400> 161
gcagcggugu gaggcggaga ag 22

40 <210> 162
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

45 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S12B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

50 <400> 162
aagucgugcu gcuucaugug g 21

55 <210> 163
<211> 23
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

60 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S11B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

<400> 163
aagucgugcu gcuucaugug guc 23

5 <210> 164
<211> 20
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(S13A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
GFP-Sequenz ist

15 <400> 164
ccacaugaag cagcacgacu 20

20 <210> 165
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

25 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S13B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

30 <400> 165
agucgugcug cuucaugugg uc 22

35 <210> 166
<211> 20
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

40 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S14B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

45 <400> 166
agucgugcug cuucaugugg 20

50 <210> 167
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

55 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(S4A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
GFP-Sequenz ist

60 <400> 167
ccacaugaag cagcacgacu ucuu 24

65 <210> 168
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(ES-7A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
5 EGFR-Sequenz ist

<400> 168
aacaccgcag caugucaaga u 21

10 <210> 169
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

15 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (ES-7B) einer dsRNA, die
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

20 <400> 169
cuugacaugc ugcgguguuu u 21

25 <210> 170
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

30 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(ES-8A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
EGFR-Sequenz ist

35 <400> 170
aaguuaaaaau ucccguccgu au 22

40 <210> 171
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

45 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (ES-8B) einer dsRNA, die
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

50 <400> 171
ugauagcgcac gggaaauuuua ac 22

55 <210> 172
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

60 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(ES-2A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
EGFR-Sequenz ist

<400> 172
agugugaucc aagcugucc aa

22

- 5 <210> 173
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz
- 10 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (ES-5B) einer dsRNA, die
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist
- 15 <400> 173
uugggacagc uuggaucaca cuuu

24